

Transsexualität und H-Y Antigen

vorgelegt von
Elisabeth Steindl aus Lindau

1981

Aus der Frauenklinik der Universität München

im Klinikum Großhadern

Direktor: Prof. Dr. K. Richter

TRANSSEXUALITÄT UND H-Y ANTIGEN

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Steindl

aus

Lindau

1981



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. Eicher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 10. 1981

I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
	1. Definition der Transsexualität und differentialdiagnostische Erwägungen	
	2. Das H-Y Antigen - sein Vorkommen und seine Funktion, sowie seine postu- lierte Eigenschaft als differential- diagnostisches Kriterium der Trans- sexualität	
II.	MATERIAL UND METHODE	7
III.	ERGEBNISSE	11

IV. DISKUSSION	20
1. Theorien über den Genort des H-Y Antigens	20
2. Untersuchungen zur Funktion des H-Y Antigens	24
3. Modellvorstellungen zum weiblichen Hermaphroditismus	26
a) Theorie der multiplen Genkopien	26
b) die autosomal rezessive geschlechtliche Vererbung	29
c) Das H-Y Antigen als hormonartig sezerniertes Produkt der Gonadenzellen	31
d) Die H-Y Antigen-Rezeptoren	31
4. Modellvorstellungen zum männlichen Hermaphroditismus	35
a) Theorie eines Regulatorgens auf dem x-Chromosom	35
b) Die H-Y positive Frau mit XY gonadaler Dysgenese	37

5. Faktoren, die das H-Y Antigen in seiner Wirkung modifizieren	37
a) Die Einflüsse des hormonellen Milieus	38
b) Der Einfluß der Membranrezeptoren	41
6. Zur Rolle der hormonellen Faktoren in der Pathogenese der Transsexualität	46
a) Untersuchungen zum Hormonstatus Transsexueller	46
b) Der Einfluß von Hormonen auf das ZNS in der prä- und perinatalen Periode	46
c) Die Rolle der Hormone in der Pubertät	49
d) Hirnmorphologische und cytochemische Substrate der Hormonwirkung	51
e) Aspekte zur Beurteilung der Hormon- wirkungen für das geschlechtsspezi- fische Verhalten	59

7. Die Rolle der psychosozialen Faktoren in der Pathogenese der Transsexualität	64
--	----

8. Gibt es Hinweise für eine genetisch verifizierbare Grundlage der Trans- sexualität ?	72
---	----

9. Die Rolle des H-Y Antigens in der multifaktoriellen Pathogenese der Transsexualität	77
--	----

V. ZUSAMMENFASSUNG	92
--------------------	----

VI. LITERATURVERZEICHNIS	93
--------------------------	----

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1. Definition der Transsexualität und differential-diagnostische Erwägungen

Personen, die wir als Transsexuelle bezeichnen, leben nach Benjamin (5) in der unabänderlichen Überzeugung, geistig-seelisch dem anderen Geschlecht anzugehören. Im Gegensatz zum Transvestizismus, dessen gegengeschlechtliches Selbstverständnis nur passager ist und "keine wirkliche weibliche, sondern eine männliche homosexuelle Identität" (23) vorliegt, zeichnet sich die Transsexualität durch eine komplette und dauerhafte Transposition der Geschlechtsidentität aus. Sie steht in lebenslanger Diskordanz zu dem phänotypischen Erscheinungsbild, sofern keine endokrinologisch-chirurgische Angleichung unternommen wird. Das Bedürfnis der Transsexuellen, die Kleidung des Gegengeschlechts zu tragen und Verhaltensweisen des anderen Geschlechts zu übernehmen, sind lediglich der äußere Ausdruck des tiefgreifenden gegengeschlechtlichen Bewußtseins, während Transvestiten dazu dienen, einen männlichen aktiven Partner zu finden (23).

Allerdings wurden von Kockott (59) Übergänge vom homosexuellen und transvestitischen Verhalten zur Transsexualität beobachtet, so daß in einigen Fällen eine Abgrenzung nicht absolut scharf möglich ist.

Von der Stanford-Group wurden 3 Gruppen von Transsexuellen unterschieden (40), wobei die genuine Transsexualität bis in die früheste Kindheit zurückzuverfolgen ist. Die zweite Gruppe wächst aus einer transvestitischen Vergangenheit heraus in die transsexuelle Rolle hinein und die dritte Gruppe rekrutiert sich aus effeminierten Homosexuellen.

Für die Diagnostik der Transsexualität standen bisher lediglich klinisch-anamnestische Angaben zur Verfügung, wie sie von der American Psychiatric Association (1) anhand eines 5-Punkte-Programmes zusammengefaßt wurden:

- a) die Mißempfindungen und die Unzufriedenheit über das eigene anatomische Geschlecht müssen dauerhaft vorhanden sein. Dabei soll b) der unabänderliche und persistierende Wunsch bestehen, die eigenen Genitalien denen des Gegengeschlechts anzugleichen, sowie in der Rolle des anderen Geschlechts zu leben. c) Die Störung muß dauerhaft sein, d.h. sie muß über mindestens zwei Jahre fortbestanden haben und darf nicht begrenzt sein auf Krisen- oder streßhafte Perioden des Lebens. Außerdem sollen d) die Möglichkeiten eines genetischen Defekts und körperlicher Intersexualität ausgeschlossen werden. e) Die Störung darf weiterhin nicht das Symptom einer Geisteskrankheit, wie z.B. der Schizophrenie darstellen.

2. Das H-Y Antigen - sein Vorkommen und seine Funktion sowie seine postulierte Eigenschaft als differentialdiagnostisches Kriterium der Transsexualität.

Ein weiteres differentialdiagnostisches Kriterium zur Beurteilung der Transsexualität scheint uns durch die Entdeckung des H-Y Antigens bei Transsexuellen gegeben zu sein, wobei Frau-zu-Mann-Transsexuelle H-Y positiv sind, das heißt, auf der Leukozytenmembran dieser Individuen ist dieses Antigen nachweisbar, im Gegensatz zu den Mann-zu-Frau-Transsexuellen, die H-Y Antigen negativ sind (22, 24). Im Gegensatz dazu sind alle bisher beschriebenen gesunden Männer H-Y positiv und die Frauen H-Y negativ. Eine seltene Ausnahme wurde bisher von de la Chapelle et al (14) beschrieben. Aufgrund dieser H-Y Antigen-Diskordanz bei Transsexualität müßte folgerichtig auch der Punkt d), nämlich das Fehlen von körperlicher Intersexualität oder eines genetischen Defekts modifiziert werden.

Nachgewiesen wurde das H-Y Antigen erstmals von Eichwald und Silmsen (25) in der Haut von männlichen Mäusen. Denn, in einem über viele Generationen inzuchtig fortgepflanzten Mäusestamm, von dem man annehmen durfte, daß gleiches genetisches Material vorhanden war, kam es bei Hauttransplantationsversuchen nur dann zu einer Abstoßungsreaktion, wenn das von einem Männchen stammende Transplantat auf ein weibliches Tier verpflanzt wurde.

Dagegen wurden die von weiblichen Tieren stammenden Transplantate mit keinerlei Immunreaktion beantwortet. Dieser Faktor, den nur die männlichen Mäuse zu besitzen schienen, wurde wegen seiner verursachenden Gewebsunverträglichkeit (Histoinkompatibilität) und seines vermuteten Zusammenhangs mit dem männlichen Geschlechtschromosom Y, H-Y Antigen genannt.

Weitere Untersuchungen bestätigten das Vorhandensein von geschlechtsabhängigen, d.h. dem heterogametischen Geschlecht zuzuordnenden Transplantationsantigenen bei verschiedenen anderen Spezies der Vertebraten. Dazu gehörte beispielsweise auch der Platyfish (*Xiphophorus maculatus*) (82, 56) und das Haushuhn (35) sowie der Mensch (130). Selbst bei noch primitiveren Vertebraten, wie den Amphibien, stellte sich heraus, daß das heterogametische Geschlecht regelmäßig Träger des H-Y Antigens ist (131). Dies gab zu der Vermutung Anlaß, daß das H-Y Antigen ein Genprodukt darstellt, das möglicherweise über mehrere hundert Millionen Jahre in der Evolution beibehalten wurde und dabei auf einen gemeinsamen Vorfahren von Amphibien, Vögeln und Säugetieren zurückgeht und - aufgrund seiner extremen Konservierung - notwendig zu sein scheint für die Aufrechterhaltung einer vitalen Funktion (136). Diese vitale Funktion soll nach Wachtel et al. (133) darin bestehen, daß das H-Y Antigen - in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Y-Chromosoms - den

Faktor darstellt, der in der Embryogenese die Testes induziert. Damit kommt diesem Antigen eine Schlüsselrolle zu in dem primären Prozeß der geschlechtlichen Entwicklung, der Geschlechtsdetermination. Die in diesem Stadium sich manifestierende Konstellation der Geschlechtschromosomen, wie beim Klinefelter- oder Turner-Syndrom und bei den Individuen mit XYY-Konstitution, wie es beim echten Hermaphroditismus der Fall ist (23).

Die hier vorliegende Arbeit will einen Überblick geben über Rolle und Verhalten des H-Y Antigens während dieses Prozesses der Geschlechtsdeterminierung und dessen Störungen. Gleichzeitig wird auch die Frage aufgeworfen, ob nicht Störungen der Geschlechtsdetermination in dem einen oder anderen Fall zu gehäuftem Vorkommen der Transsexualität konditionieren.

Die Tatsache aber, daß die morphologische Geschlechtsentwicklung bei den meisten Transsexuellen ungestört verläuft, in unserem Fall aber in überzufälliger Häufung eine Umkehr des zu erwartenden H-Y Status nachgewiesen wurde, stellt uns vor die bis heute noch kaum untersuchte Frage nach der Rolle des H-Y Antigens während des Prozesses der Geschlechtsdifferenzierung. Beim männlichen Individuum ist dieser geschlechtliche Differenzierungsprozeß abhängig vom Vorhandensein einer Hodenanlage und den dort produzierten Hormonen. Vor

allen die Androgene spielen eine zentrale Rolle in den zeitlich genau festgelegten Entwicklungsschritten, die das phänotypisch eindeutig männliche Individuum zu Ziel haben (siehe 95). Anhand dieser Arbeit soll darüber hinaus erörtert werden, welche Rolle die hormonellen Faktoren, neben der Prägung des phänotypischen Erscheinungsbildes, im psychosexuellen Differenzierungsprozeß spielen und welcher Stellenwert ihnen zukommt in der Prägung des geschlechtsspezifischen Verhaltens.

Ebenso müssen beim Menschen psychosoziale Faktoren diskutiert werden, deren Einflüsse das geschlechtliche Selbstverständnis zu prägen vermögen und somit als weiterer Faktor in den Differenzierungsprozeß eingehen.

Als Ziel dieser Arbeit soll, wenigstens ansatzweise, versucht werden, innerhalb dieses komplizierten, multifaktoriellen Differenzierungsprozesses, die Rolle des H-Y Antigens aus unserer Sicht darzulegen.

II. MATERIAL UND METHODE

Dieser Arbeit liegen Untersuchungen an 22 Patienten mit transsexueller Problematik zugrunde, wobei die Hälfte Mann-zu-Frau, die andere Hälfte Frau-zu-Mann Transsexuelle sind. Die Diagnose der Transsexualität wurde gestellt aufgrund einer bis zu vierjährigen sexualmedizinischen Beobachtungs- und Betreuungszeit. Außerdem wurden in allen Fällen andrologische bzw. gynäkologische Untersuchungen zum Ausschluß eines Hermaphroditismus durchgeführt. In allen bereits operierten Fällen liegt ein psychiatrisches Gutachten vor und bei den noch nicht operierten Fällen ist eine endgültige Begutachtung zum Teil noch nicht abgeschlossen. Bei den hormonell noch nicht vorbehandelten Patienten wurden die Gonadotropine und das Testosteron im Serum bestimmt und in den operierten Fällen liegen histologische Befunde vor.

Der Nachweis des H-Y Antigens auf der Leukozytenmembran erfolgte nach der von Goldberg et al. (37) beschriebenen und von Wachtel et al. (130) modifizierten Methode. Die von Goldberg et al. entwickelte Methode ermöglicht es uns, das H-Y Antigen nicht nur als geschlechtsspezifisches Transplantationsantigen bei inzüchtigen Mäusestämmen nachzuweisen (25), sondern darüberhinaus bei so verschiedenen Spezies wie Amphibien, Vögeln, Säugetier und Mensch.

Dazu wurden aus der Epididymis von Männchen verschiedener inzüchtiger Mäusestämme die H-Y tragenden Spermatozoen gewonnen. Das Antikörperserum erhielten die Untersucher von B6-Weibchen, die vier bis fünf Mal die Hauttransplantate von B6-Männchen abgestoßen hatten. Als Komplement diente ein Kaninchenserum, das zuvor mit Mäusezellen von Thymus, Milz und Testis absorbiert wurde. Inkubierte man nun diese drei Reagenzien miteinander, so wurden die Mäusespermien abgetötet und konnten anhand einer Trypanblaufärbung sichtbar gemacht werden. Die Spezifität dieses Zytotoxizitätstest konnte durch die Reaktion des H-Y Antiserums mit entweder männlichen oder weiblichen Zellen aus Milz, Lymphknoten oder Thymus gezeigt werden. Absorbierte man nun mit Hilfe dieses Testverfahrens männliche Gewebszellen einer beliebigen Spezies, so verlor dieses Serum anschließend die Fähigkeit, weiterhin Mäusespermien abzutöten.

Da sich aber herausstellte, daß die Hauttransplantate in den Weibchen die Produktion von spezifischen "Autoantikörpern" hervorriefen, wurde von Wachtel et al. (130) der Zytotoxizitätstest dahingehend abgewandelt, daß Milzzellen von männlichen Mäusen, die diese Autoantikörper-Produktion nicht hervorriefen, mehrmals den Weibchen injiziert wurden und auf diese Weise die H-Y Antikörperproduktion in Gang setzten.

In unserem Fall wurde das benötigte Antiserum mit
inzüchtigen weiblichen erwachsenen C57Bl/6 (B6)-Mäusen
hergestellt. Die Antikörperbildung kam dadurch zustande,
daß den weiblichen Mäusen einmal wöchentlich $50 - 100 \times 10^6$
Milzzellen von männlichen B6-Mäusen über 5-7
Wochen intraperitoneal injiziert wurden. 7-14 Tage nach
der letzten Injektion wurden die Weibchen ausgeblutet,
das Serum separiert und schließlich eingefroren. Beim
Test selbst wurden die menschlichen, durch Fikoll-
Gradientenzentrifugation gewonnenen Lymphozyten dem
Antiserum zugesetzt. Dabei wurden gleiche Mengen Anti-
serum und Lymphozyten verwendet und bei 4°C über 30 -
40 Min. adsorbiert. Danach wurden die Proben zentrifu-
giert und dem Überstand ein gleiches Volumen Meer-
schweinchenkomplement zugesetzt. Das dritte Reagenz
bestand in einer aus der Epididymis gewonnenen Mäuse-
spermiensuspension, der noch 5 ml PBS-Lösung, 0,25 ml
foetales Kälberserum und 0,025 g Fructose zugesetzt
wurden. Das Antiserum, das Komplement und die Spermien
wurden nun zusammengebracht und über 50 Min. bei 37°C
inkubiert. In den letzten 10 Min. wurde die 1%ige
Trypanblaulösung zugegeben. Die abgetöteten Spermien
wurden dabei angefärbt und konnten so später ausgezählt
werden. Außerdem wurden für jeden Probanden drei Anti-
serumverdünnungen angefertigt (1/2, 1/4, 1/8). Weiter
wurde bei jedem Test eine männliche und eine weibliche
Kontrolle mit denselben Verdünnungen durchgeführt. Zu-

sätzlich erfolgten noch zwei weitere Kontrollen: Um zu sehen, wieviel Spermien schon von vornherein tot sind, wurden die Spermien nur mit PBS und Komplement inkubiert. Und zur Bestimmung des Antikörpertiters, d.h. um festzustellen, wieviel Spermien allein durch das Antiserum abgetötet wurden, inkubierte man die Spermien mit dem Komplement und dem unverdünnten, nicht adsorbierten Antiserum.

Mann-zu-Frau Transsexualität

Kenn-Nr. Alter	Kern- geschlecht	Morphologie Spermogramm bzw. Zyklus Histologie	Operationen	Hormonstatus bzw. Hormon- behandlung seit	H-Y Antigen	Besonderes
Nr. 1,1 13.11.50 29 Jahre	46 XY Perizentr. Inversion (Norm- variante)	Regelrechtes Hoden- gewebe mit Spermio- genese. Regelrechter Penis.	7/74 Orchiektomie, Penisamputation. 5/76 Sigmascheide. 7/76 Korrektur /	1/76 Östrogene	negativ (5.7.79)	weibliche Stimme, weiblicher Kehlkopf
Nr. 2,1 12.4.47 32 Jahre	46 XY	Regelrechter Neben- hoden. Unterentwickel- ter Hoden. Keine Samen- bildung.	5/74 Orchiektomie 7/74 Penisvaginoid 77 u. 78 Korrekturen	75 Östrogene	negativ (19.7.79)	
Nr. 3,1 3.9.49 30 Jahre	46 XY	7/76 normales Spermio- gramm. Palpatorisch und inspektorisch normaler Hoden, Penis und Prostata.	10/77 Orchiektomie und Penisvaginoid	12/76 Östrogene 6/79 zusätzlich Cyproteronacetat	negativ (31.7.79)	Doppelte Transposition (lesbische Frau)
Nr. 4,1 5.11.54 25 Jahre	46 XY q+ (Norm- variante)		0	73 Östrogene	negativ (31.7.79)	Erfolgglose Psychotherapie
Nr. 5,1 1.8.49 30 Jahre	46 XY	Regelrechter Hoden mit eingeschränkter Sper- miogenese (Atrophie).	71 Mammaaugmenta- 8/79 Orchiektomie Penisvaginoid	67 Östrogene	positiv	Transvestitid- heit
Nr. 6,1 2.11.20 59 Jahre	46 XY	3 Kinder gezeugt	2/77 Orchiektomie 5/79 Penisamputation	71 Östrogene	positiv (2.8.79)	Geschieden, eigene Kinder als Mutter

Nr. 7,1 31.3.39 40 Jahre	Haarwurzel- test: männlich	Äußerlich normales männliches Genitale	6/78 Orchiektomie Penisvaginoid	73 Östrogene 6/78 zusätzlich Cyproteronacetat (8.8.79)	Inter- mediär
Nr. 8,1 13.6.64 15 Jahre	46 XY	Inspektorisch und pal- patorisch normaler Hoden, Penis und Prostata	0	Keine Behandlung negativ 0,57 ng/ml Testo-(4.9.79) steron im Serum LH i.S. 1,1 ng/ml FSH i.S. 0,5 ng/ml	
Nr. 9,1 5.2.45 35 Jahre	46 XY	Inspektorisch und pal- patorisch normaler Hoden, Penis und Prostata	0	Keine Behandlung negativ 3,4 ng/ml Testo-(10.10.79) steron im Serum LH i.S. 1,1 ng/ml FSH i.S. 2,0 ng/ml	Sprach- und Hörfehler. Psychiatrische Verwahrung wegen Totschlag (Vater bei paranoider Entwicklung)
Nr. 10,1 12.7.55 24 Jahre	46 XY	Regelrechtes männ- liches Genitale	9/78 Orchiektomie 11/78 Penisvaginoid 5/79 Mammaaugmenta- tionsplastik	73 Östrogene	Durch psychia- trische Begut- achtung andern- orts Op. abge- lehnt. Dann doch operiert
Nr. 11,1 30.11.52 27 Jahre	46 XY	Inspektorisch und pal- patorisch normaler Hoden, Penis und Prostata	0	76 Cyproteron- acetat 77 zusätzlich Östrogene	Psychiatrisches Gutachten befür- wortet Operation

Frau-zu-Mann Transsexualität

Kenn-Nr. Alter	Kern- geschlecht	Morphologie Spermiogramm bzw. Zyklus Histologie	Operationen	Hormonstatus bzw. Hormon- behandlung seit	H-Y Antigen	Besonderes
Nr. 1,2 24.11.55 24 Jahre	46 XX	Normaler Zyklus. Histologisch regelrech- ter Uterus, Vagina und weibliche Mamma. Makroskopisch normale Ovarien	6/79 vag. Uterusexstir- pation, Kolpektomie 5/79 Mammatransforma- tionsplastik	10/78 Androgene	positiv (2.8.79)	Pathologisches EEG. Kindliches Schädel-Hirn- trauma
Nr. 2,2 30.10.55 24 Jahre	46 XX	Normaler Zyklus. Histo- logisch normaler Ute- rus und Vagina. Makros- kopisch normale Ovarien	6/78 Mammatransforma- tionsplastik, vag. Ute- rusexstirpation, Kolpektomie. 4/79 Dammplastik.	1/78 Androgene	positiv (6.8.79)	
Nr. 3,2 19.5.40 39 Jahre	46 XX	Normaler Zyklus	71 abdominale Uterus- exstirpation (Myome), 12/78 Kolpektomie, Mammatransformations- plastik. 2/79 Dammplastik. 5/79 Rollappenplastik (Penoid)	72 Androgene	positiv (7.8.79)	Erfolglose Psychotherapie
Nr. 4,2 14.10.50 29 Jahre	46 XX	Zyklus: Nur Hormon- abbruchblutung. Histologisch zysti- sches Ovar, normaler Uterus	72 Ovarialzyste links 73 Ovarialzyste rechts 2/76 vag. Uterusexstir- pation, Kolpektomie. 77 u. 78 Rollappen- plastik (Penoid)	76 Androgene Präop. normale 17-Ketosteroide und Gonado- tropine	positiv (7.8.79)	Spontaner Stimmbruch und Bartwuchs ohne nachweisbare pathologische Androgenbildung
Nr. 5,2 11.4.58 21 Jahre	46 XX	Normaler Zyklus. Inspektorisch und palpatorisch normales	0	Keine Behandlung 0,19 ng Testo- steron im Serum. (3.8.79)	inter- mediär (3.8.79)	Erfolglose Psychotherapie

Nr. 6,2 22.3.53 26 Jahre	46 XX	Normaler Zyklus. Inspektorisch und palpatorisch normales weibliches Genitale	0	Keine Behandlung 0,3 ng/ml Testo- (8.8.79) LH i.S. 2,0 ng/ml FSH i.S. 0,5 ng/ml	positiv (8.8.79)	Spontaner Stimmbruch
Nr. 7,2 11.5.42 37 Jahre	46 XX	Unregelmäßiger Zyklus. Inspektorisch und pal- patorisch normales weibliches Genitale	0	0	negativ (8.8.79)	Transsexuelle Symptomatik nicht endgültig abgeklärt
Nr. 8,2 17.4.47 32 Jahre	46 XX	Inspektorisch und palpatorisch normales weibliches Genitale. Unregelmäßiger Zyklus.	70 abdominale Uterus- exstirpation, Ovar- ektomie bil., sub- kutane Mastektomie. 8/78 Kolpektomie. 12/78 Darmplastik. 79 Rollappenplastik (Penoid)			
Nr. 9,2 27.10.45 28 Jahre	46 XX	Palpatorisch und in- spektorisch normales weibliches Genitale. Unregelmäßiger Zyklus. Weibliche Brust.		(10.10.79)sches Gut- achten empfiehlt Op.		
Nr. 10,2 27.1.44 29 Jahre	46 XX	Normaler Zyklus. Histologisch normaler Uterus und normale Ovarien	75 vag.Uterusexstir- pation, Ovarrektomie bil., Kolpektomie, subkutane Mastektomie 76 u. 77 Rollappen- plastik (Penoid)	6/75 Androgene	positiv (10.10.79)	
Nr. 11,2 3.5.44 35 Jahre	46 XX	Inspektorisch und pal- patorisch normales weibliches Genitale und Brust. Normaler Zyklus	0	Keine Behandlung 0,4 ng/ml Testo- steron im Serum. LH i.S. 1,6 ng/ml FSH i.S. 1,2 ng/ml	positiv (1.10.79)	

III. ERGEBNISSE

Von den 11 Mann-zu-Frau-Transsexuellen waren 8 H-Y negativ, einer schwach positiv und zwei H-Y positiv. 9 dieser Patienten waren hormonell mit Östrogenen und in 3 Fällen zusätzlich mit Cyproteronacetat vorbehandelt. 2 H-Y negative Mann-zu-Frau-Transsexuelle waren weder hormonell noch operativ behandelt. Bei dem 15jährigen Patienten (Nr. 8,1) lagen die Serumwerte für LH und FSH im Bereich der Norm. Der Testosteronspiegel im Serum erschien jedoch mit 0,57 ng/ml zu niedrig, sodaß als Ursache neben dem möglicherweise noch bestehenden Präpubertalstadium auch ein Hypogonadismus in Betracht kommt. Bei dem zweiten hormonell nicht vorbehandelten Patienten (Nr. 9,1) waren die Serumwerte der Gonadotropine und des Testosterons normal.

10 Patienten hatten den Chromosomensatz 46, XY, beim elften ergab der Haarwurzelttest ein männliches Kerngeschlecht. Bei 2 Patienten lag eine Normvariante des Karyogramms vor: einmal 46, XY mit perizentrischer Inversion des Y-Chromosoms und das andere Mal das Karyogramm 46 XY ⁺ g .

Von den 11 Frau-zu-Mann-Transsexuellen waren 9 H-Y positiv, einer schwach positiv und einer H-Y negativ. 3 der noch nicht hormonell behandelten und noch nicht operierten Frau-zu-Mann-Transsexuellen hatten einen nor-

malen Zyklus und ein normales weibliches Genitale. Auch die Serumwerte der Gonadotropine und des Testosterons lagen im Bereich der weiblichen Norm. Zwei dieser drei Fälle (Nr. 6,2 und Nr. 11,2) waren H-Y positiv, der dritte (Nr. 5,2) schwach positiv. 10 der 11 Frau-zu-Mann-Transsexuellen hatten ein normales weibliches Karyogramm 46, XX. In einem Fall lag ein weiblicher Haarwurzelttest vor.

Der erste Fall von Transsexualität überhaupt, bei dem eine Umkehr des zu erwartenden H-Y Status gefunden wurde, war ein chromosomal männlicher Transsexueller; der mittlerweile als Frau lebt. Über ihre Krankheitsgeschichte soll hier kurz berichtet werden:

Die unter der Kenn-Nr. 1,1 in der Tabelle aufgeführte Patientin ist heute 29 Jahre alt. Sie wuchs als fünftes von insgesamt neun Geschwistern (4 Schwestern, 4 Brüder) auf. Sie erinnert sich, daß sie schon mit 6 Jahren den Wunsch verspürte, statt ein Junge ein Mädchen zu sein. In der Pubertät entwickelte sich nur ein spärlicher Bartwuchs und ein auffällig weiblicher Typ der Schambehaarung. Erstaunlicherweise trat auch kein Stimmbruch ein. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich jedoch ein durchaus maskuliner Habitus mit breiten Schultern und relativ engen Hüften, sowie einer männlich entwickelten Muskulatur und männlichen Mammæ. Mit 17.

Jahren begann die Patientin, ständig Frauenkleider zu tragen. Die schwere depressive Verstimmung, unter der sie in dieser Zeit litt, rührte von den Reaktionen ihrer Umwelt auf den Kleiderwechsel her. Bald entwickelte sich auch das Verlangen nach einer geschlechtsumwandelnden Operation, an dem auch noch festgehalten wurde, als die Depression schon völlig abgeklungen war. Bei der Vorstellung in der Klinik lebte die Patientin in sozial geordneten Verhältnissen und war als Diätköchin in einem Krankenhaus beschäftigt. Die zu dieser Zeit 23-jährige lebte zusammen mit ihrem Freund in einer eigenen Wohnung und war ebenso wie er an einer Heirat interessiert. Ihre sexuellen Gepflogenheiten beschränkten sich auf Petting. Die Patientin war jedoch durch Selbstbefriedigung orgasmusfähig, dabei stellte sie sich vor, mit einem Mann zu kohabitieren.

Eine ambulante psychiatrische Untersuchung ergab keine Hinweise auf eine neurotische oder psychotische Störung, die ihre Willens- oder Entscheidungsfreiheit hätte einschränken können. Als sie nach eingehender Aufklärung über die Vor- und Nachteile des operativen Eingriffs weiter auf ihrem Operationswunsch bestand, wurde in einer ersten Sitzung vom Urologen eine Penisamputation und Hodenexstirpation durchgeführt. Die mikroskopische Begutachtung des Penis ergab regelrecht strukturierte Corpora cavernosa. Die walnußgroßen Hoden wiesen neben

regelrecht strukturiertem Hodengewebe mit Anzeichen geringer Spermiogenese auch atrophische, vollkommen hyalinisierte und obliterierte Tubuli contorti auf, Veränderungen, wie man sie auch im Rahmen eines Kryptorchismus findet. Die später bestimmten Gonadotropine im 24-Stunden-Urin lagen mit 8 Einheiten im Normbereich. Auch die Nebennierenrindensteroidoide waren unauffällig. Um die Mammaentwicklung zu fördern, wurde eine Behandlung mit weiblichen Hormonen eingeleitet. Eineinhalb Jahre nach ihrer Emaskulinisierung fand sich die Patientin neuerlich in der Klinik ein, um sich eine Pseudovagina anlegen zu lassen. Sie entschloß sich, aufgrund der in ihrem Fall gegebenen Vorteile, für eine Sigmascheide. Der postoperative Heilungsverlauf war komplikationslos und fieberfrei und alle Wunden heilten primär. Zwei Monate später wurde eine Korrektur des Scheideneingangs vorgenommen, an dem sich ein straffer narbiger Ring gebildet hatte, gleichzeitig wurde eine Art Vulva gebildet. Die Patientin war mit dem Resultat zufrieden und berichtete, daß sie durch die mechanische Stimulierung des Scheideneingangs, der Pseudolabien und der Suburethra Lust empfinden könne.

Chromosomenuntersuchungen anhand von G-Banden-Analysen ließen eine perizentrische Inversion des Y-Chromosoms vermuten, was durch eine Fluoreszenzfärbung bestätigt

werden konnte. Bisher wurde dieser Befund sowohl bei normalen männlichen Individuen als auch bei männlichen Infertilen angetroffen.

Aufgrund der Tatsache, daß die Patientin eine weibliche Sprechstimme besaß, wurde zur weiteren Abklärung einer eventuellen Intersexualität eine phoniatische Untersuchung durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß die mittlere Sprechstimmenlage und der Sprechumfang der Patientin den entsprechenden Stimmqualitäten eines Mezzosoprans entsprachen. Auch der äußere und innere Larynx waren weiblich dimensioniert. Da ein bewußtes Verstellen der Stimmen ins Weibliche hinein bei diesen Untersuchungen nicht möglich ist, handelte es sich bei der Stimme der Patientin um eine echte Frauenstimme.

Als zusätzliche Mittel zur Abklärung einer Intersexualität wurde anhand der unten beschriebenen Methode der H-Y Status der Patientin überprüft. Hierbei erwies sie sich als H-Y negativ.

Als weiteren Fall eines chromosomal männlichen, aber H-Y negativen Patienten mit transsexueller Problematik, soll hier eine heute 30jährige Frau vorgestellt werden (Kenn-Nr. 3,1): Sie wirkte vom Habitus her eher männlich, gab aber an, eine rein weibliche Identität zu besitzen und sexuell ausschließlich von Frauen angezogen zu werden, sodaß eine doppelte Transposition der Geschlechtsidentität angenommen werden mußte.

Das Spermogramm erbrachte keinen Anhalt für eine Einschränkung der Zeugungsfähigkeit und auch die Testosteronwerte im Serum lagen mit 6,5 ng/ml im Bereich der Norm.

Als Kind schon fiel sie durch "unmännliches" Verhalten auf, das sich z.B. ausdrückte in einer Aversion gegen technisches Spielzeug und Bevorzugung von klischeehaften weiblichen Tätigkeiten wie Putzen und Einkaufen. Auf Betreiben des Vaters kam sie mit 8 Jahren in die Familie der Schwester des Vaters, damit ihr dort mehr Härte und Lebenstüchtigkeit beigebracht würden. Sie erinnert sich, mit 10 oder 11 Jahren heimlich Bälle unters Hemd gesteckt zu haben, um wie eine Frau zu erscheinen. Als 17-jährige stellte sie die Beziehung zur Mutter wieder her, die verständnisvoll wie eine Freundin für sie gewesen sei. Später lebte sie vier Jahre lang mit einer heterosexuellen Frau zusammen, die sie sehr geliebt habe. Da sie aber rein lesbisch für sie empfand und die Freundin dies nicht akzeptieren konnte, kam es zur Trennung. Als 25-Jährige entschied sie sich, entsprechend ihrem weiblichen Selbstverständnis, völlig in der Rolle als Frau zu leben. Sie begann mit der Einnahme von 0,5 mg Ethinyl täglich und forderte für sich eine geschlechtsumwandelnde Operation. Mit 27 Jahren unterzog sie sich dann in Singapur einem entsprechenden Eingriff, wobei die Glans penis samt der dorthin einmündenden

Urethra erhalten wurde. Eine Mammaaugmentationsplastik und eine elektrische Epilation des Bartes sowie eine spätere Antiandrogenbehandlung vervollständigten das weibliche Erscheinungsbild. Außerdem gelang es ihr, im Geburtenregister die Eintragung als Intersex zu erreichen, wodurch später auch eine Personenstandsänderung möglich wurde. Heute fühlt sie sich in ihrer weiblichen Rolle stabilisiert und lebt in einer beständigen, festen lesbischen Beziehung.

Der mit der Kenn-Nr. 5,1 in der Tabelle aufgeführte Patient unterscheidet sich, trotz desselben Wunsches nach Geschlechtsumwandlung, in zwei Punkten von den beiden oben beschriebenen Patienten: Zum einen zeigt seine Biographie transvestitische Neigungen, die bis in die frühe Pubertät zurückzuverfolgen sind, zum anderen gab er an, schon frühzeitig sexuelle Kontakte mit Homosexuellen gehabt zu haben.

Der heute 30-Jährige ist von Beruf Varietétänzer. Sein Auftreten und seine Kleidung sind weiblich und seine Stimme wirkt hell und frauenähnlich. Er berichtet, daß er sich schon immer als Frau gefühlt habe und sich beispielsweise als Kind schon von den rauen Jungenspielen distanziert habe. Von seinem 17. Lebensjahr an lebt er ständig in der Rolle als Frau. Seit 1967 nimmt er regelmäßig Östrogene ein, was subjektiv eine Steigerung

seines weiblichen Identitätsgefühls bewirkte. Eine Augmentationsplastik beider Mammae erfolgte 4 Jahre später. 1979 schließlich wurden die Testes exstirpiert und ein Penisvaginoid angelegt.

Seine Kindheit verbrachte der Patient zusammen mit der 3 Jahre älteren Schwester zumeist bei seinem Vater, da sich seine Eltern trennten, als er 3 Jahre alt war. Die beiden Geschwister waren vorwiegend sich selbst überlassen, da der Vater als Geschäftsmann wenig Zeit für sie aufbrachte und auch keine Ersatzmutter als Bezugsperson zur Verfügung stand. Er erinnert sich, mit 12 Jahren erstmals einen Rock angezogen zu haben. Bis zum 18. Lebensjahr besuchte er die Schule, während dieser Zeit hatte er schon mehrfach sexuelle Kontakte zu Männern. Für 1 Jahr arbeitete er anschließend in einer Papierfabrik und zog dann nach Marseille, wo er eine Anstellung als Tänzerin annahm. Dort kam er auch erstmals in Kontakt mit Transvestiten-Kreisen.

In der hier durchgeführten Überprüfung des H-Y Status erwies er sich, den normalen männlichen Kontrollen entsprechend, als H-Y positiv.

Die Tatsache, daß 9 der Mann-zu-Frau-Transsexuellen mit Östrogen und 7 der Frau-zu-Mann-Transsexuellen mit Androgenen vorbehandelt waren, bevor ihr H-Y Status

erhoben wurde, wirft die Frage auf, ob die diskordante H-Y Expression nicht eine Folge dieser Hormonbehandlung darstellt.

In dem Gesamtkollektiv der in der Tabelle aufgeführten Transsexuellen sind insgesamt 6 Patienten hormonell noch nicht behandelt worden. Von den zwei unbehandelten Mann-zu-Frau-Transsexuellen (Nr. 8,1, Nr. 9,1) waren beide H-Y negativ. Von den 4 Frau-zu-Mann-Transsexuellen waren 2 Patientinnen H-Y positiv, eine schwach positiv und eine negativ, wobei die transsexuelle Symptomatik der letztgenannten Patientin noch nicht endgültig abgeklärt erscheint. Die drei übrigen Fälle können somit als Argument gegen die Vorstellung angeführt werden, daß das H-Y Antigen hormonell induziert wurde. Dann diese Frauen hatten darüberhinaus einen normalen Zyklus und einen normal weiblichen Hormonstatus.

Außerdem werden die beiden H-Y positiven Mann-zu-Frau-Transsexuellen (Nr. 5,1, Nr. 6,1) seit vielen Jahren mit Östrogenen behandelt, was keinen Einfluß hatte auf die H-Y Expression.

Den sicheren Nachweis aber, daß die Manifestation des H-Y Antigens nicht Androgen-abhängig ist, können uns die in der Literatur beschriebenen testikulär feminisierten Individuen erbringen (7, 62), die ja durch einen Androgen-Rezeptordefekt gegenüber den männlichen Hormonen insensitiv sind und dennoch H-Y Antigen positiv sind.

IV. DISKUSSION

1. Theorien über den Genort des H-Y Antigens

Das unveränderte Vorkommen des H-Y Antigens in der phylogenetischen Entwicklung und seine weite Verbreitung bei den verschiedenen Spezies deuten auf eine vitale Funktion für die Erhaltung der Art hin. Andererseits läßt seine, an das heterogametische Geschlecht gebundene Manifestation auf eine geschlechtsgebundene Funktion schließen. Dies gab den Anlaß dazu, die Rolle des H-Y Antigens in der geschlechtlichen Entwicklung, der Art und Weise seiner Wirkung und seiner Gen-Lokalisation genauer zu beleuchten:

In einer Untersuchung an drei männlichen Individuen mit XYY-Konstitution gingen Wachtel et al (132) der Frage eines auf dem Y-Chromosom gelegenen H-Y Locus nach. Dabei stellt sich heraus, daß das H-Y Antiserum, das vorher mit Leukozyten von männlichen Individuen des Karyotyps XXY oder XYY reagiert hatte, nur mehr in der Lage war, ungefähr halb soviel Mäusespermien abzutöten, als ein Kontrollserum, das zuvor mit Zellen normaler Männer mit XY-Konstitution reagiert hatte. Dies macht deutlich, daß Individuen mit zwei Y-Chromosomen scheinbar quantitativ mehr H-Y Antigen besitzen, was von den Autoren als direkter Beweis für einen auf dem Y-Chromosom befindlichen H-Y Genort gewertet wurde.

In einer anderen Studie (11) wurden Teile eines Hoden-teratoms, die das Y-Chromosom verloren hatten und sich H-Y negativ erwiesen, auf weibliche Tiere verpflanzt. Es erfolgte keine Abstoßungsreaktion. Dagegen wurden diejenigen Tumorzellen, die das Y-Chromosom noch besaßen und H-Y positiv waren, von den Weibchen nicht toleriert.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse, die für einen H-Y Genort auf dem Y-Chromosom sprachen, wurde von Koo et al. (61) der Versuch unternommen, die genaue Lokalisation des Strukturgens auf dem Y-Chromosom festzulegen. Sie führten Chromosomenanalysen an 17 Patienten durch, die entweder eine strukturelle Modifikation oder Deletion des Y-Chromosoms aufwiesen. 12 Fälle aus dieser Probandengruppe waren H-Y positiv, obwohl die distale, fluoreszierend markierte Region des langen Y-Arms fehlte. Dies legte den Schluß nahe, daß diese Region nicht den H-Y Genort enthielt. Diese Vermutung wurde auch durch den Fall einer Patientin bestätigt, die klinisch als Turner-Syndrom imponierte. Bei ihr war diese Y-Region vorhanden, erwies sich aber trotzdem als H-Y negativ. Eine Reihe von Patienten besaßen kleine, abnormale, entweder metazentrische oder Ringchromosomen, waren aber H-Y positiv. Es wurde angenommen, daß diese abnormen Chromosomen Teile des Ys darstellten. Obwohl

die bisher referierten Fälle den H-Y Genort auf dem Kurzen Arm des Y-Chromosoms am wahrscheinlichsten machten, wurde jedoch auch von einem weiblichen Individuum berichtet, das H-Y positiv war, obwohl es ein Y-Chromosom ohne den Kurzen Arm aufwies. In diesem Fall kam am ehesten der lange Y-Arm als H-Y Locus in Betracht. Diese andere Position des Genorts könnte nach Ansicht der Autoren durch eine perizentrische Inversion des Y-Chromosoms entstanden sein, zu der es gekommen ist, weil der Arm des Y-Chromosoms distal des H-Y Locus gebrochen ist. Die Vereinigung der abgebrochenen Enden könnte dabei eine Inversion oder aber auch ein Ringchromosom zur Folge haben.

Trotz dieser teilweise uneinheitlichen Untersuchungsergebnisse war allen Fällen gemein, daß der H-Y Genort sich mit großer Wahrscheinlichkeit sehr nah am Centromer des Y-Chromosoms befand, einer Region, die bereits von Simpson (112) als "male-determining region" identifiziert wurde.

Zu anderen Ergebnissen in Bezug auf die Lokalisation des H-W Strukturgens (das H-W Antigen der niedrigeren Vertebraten entspricht dem H-Y Antigen der Säugetiere kamen Müller, Zenzes und Wolf (88) in einer Untersuchung von Hühnern, denen während der Embryonalzeit Östrogene

zugeführt wurden. Diese entwickelten unter der Behandlung einen Ovotestis, wobei der normalerweise Antigen negative Hoden H-W positiv wurde. Da dieses Ergebnis schwerlich mit der Verbundenheit des H-W Antigens mit dem heterogametischen Geschlecht zu vereinbaren ist (der männliche Vogel besitzt die Geschlechtschromosomen ZZ, was einer XX-Konstitution entspricht), wurde gefordert, daß die genetische Grundlage dieses Antigens bei beiden Geschlechtern vorhanden sein müsse. Das Gleiche gilt für niedrigere Vertebraten, wie Amphibien und Fische, bei denen durch Steroidhormonbehandlung eine komplette Geschlechtsumwandlung erzielt werden kann. Von einem evolutionstheoretischen Standpunkt aus betrachtet, müßte also auch bei Säugetieren dieses Gen nicht geschlechtsspezifisch sein und die Entscheidung, ob aus der Gonadenanlage ein Hoden oder Ovar wird, allein davon abhängen, ob es aktiviert wurde oder nicht.

Zu einem ähnlichen Schluß kommt Thompson (121), indem er die während der Evolution stabilere Rolle des X-Chromosoms und die größeren Unterschiede des Ys zwischen den verschiedenen Spezies unterstreicht. Das Y-Chromosom stellt sich nach seiner Meinung lediglich als ein "evolutionary breakdown product" eines ursprünglich für die Geschlechtsdetermination beider Geschlechter verantwortlichen X-Chromosoms dar. Die auf dem X-Chromosom gelegenen H-Y Strukturgene sollen normalerweise durch

ein Regulatorgen unterdrückt werden, das ebenfalls auf dem X-Chromosom gelegen ist. Das Y-Chromosom mag dagegen bei einer Mutation des Strukturgens seinen Regulator verloren haben und die Manifestation des H-Y Antigens ist seitdem nicht mehr unterdrückbar.

2. Untersuchungen zur Funktion des H-Y Antigens

Obwohl die Meinungen in Bezug auf die Lokalisation des H-Y Genortes unterschiedlich sind und in exakter Beweis für die eine oder andere Theorie noch nicht erbracht wurde, besteht jedoch ein hohes Maß an Übereinstimmung bezüglich der Funktion, die dem H-Y Antigen zugeschrieben wird:

Beobachtungen an Tieren und menschlichen Individuen mit genetisch bedingter abnormer Geschlechtsentwicklung, sowie in vivo- und in vitro-Versuche zeigen, daß zum einen das H-Y Antigen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung der Testes spielt, zum anderen, daß das Vorhandensein von testikulärem Gewebe keineswegs an ein Y-Chromosom noch an den männlichen Phänotyp gebunden ist (101). So besitzen beispielsweise normal männliche XO-Maulwürfe (*Ellobius lutesceus*) das H-Y Antigen, wohingegen normale XO-Weibchen H-Y negativ sind (90). Ebenso erwiesen sich männliche Mäuse und Männer mit XX-Konstitution als H-Y positiv (8, 134). Testikulär feminisierte Androgen-insensitive XY-Mäuse waren H-Y positiv, obwohl sie phänotypisch rein weiblich erschienen.

Im Gegensatz dazu sind fertile XY-Weibchen der Waldlemminge (*Myopus schisticolar*) bekannt, die kein H-Y Antigen besitzen und das, obwohl das Y-Chromosom beim Vater des Weibchens sowohl für das H-Y Antigen codierte, wie Testes induzierte (134). Diese Untersuchungen können als Beweismaterial dafür dienen, daß nicht eigentlich das Y-Chromosom für die Induktion der Testes codiert, sondern der Genort des H-Y Antigens.

Neben diesen indirekten Beweisen nehmen zwei Arbeiten für sich in Anspruch, den direkten Beweis für die Funktion des H-Y Antigens erbracht zu haben. Ohno et al. (102) gewannen eine Suspension von freien testikulären Zellen neugeborener Mäuse und blockierten die Plasmamembran-Bindungsstellen des H-Y Antigens mit einem Überschuß an H-Y Antikörpern und beobachteten, daß die so behandelten Zellen kugelförmige Aggregate bildeten, die in mehr als der Hälfte der Fälle starke Ähnlichkeit mit ovariellen Follikeln aufwiesen. Mit Kontrollserum behandelte Hodenzellen bildeten dagegen zylindrische tubuläre Strukturen. Zenzes et al. (150) kamen zu einem qualitativ gleichen Ergebnis an Hoden neugeborener Ratten, wobei auch die ziemlich lange Zeitspanne, in der die Gonadenanlage für diesen spezifischen Differenzierungsreiz empfänglich ist, bemerkenswert erschien. Weiterhin gelang es Ohno et al. (103), im Ovar eines fetalen Kalbes mittels einer Organkultur innerhalb von fünf Tagen testikuläres Gewebe zu

induzieren. Das H-Y Antigen, das diese Geschlechtsumwandlung bewirkte, stammte dabei von menschlichen Daudi-Zellen.

Speziell letzteres Ergebnis kann als direkte Bestätigung der Forderung Wachtels (133) und Ohnos (98) gelten, die im H-Y Antigen den Faktor sahen, der in der Embryogenese die Induktion des Hodens bewirkt.

3. Theorien zum weiblichen Hermaphroditismus

a) Theorie der multiplen Genkopien

Bei Mäusen mit den Geschlechtschromosomen XX oder XO wurde von Cattanach et al. (13) das Vorkommen des autosomal dominanten Sxr-Gens (sex-reversed) beschrieben. Dieses Gen bewirkt, ohne erkennbare Chromosomenveränderungen, daß phänotypisch männliche Mäuse mit Hoden entstehen, die allerdings steril sind. Mit den bekannten serologischen Methoden wurde dann von Bennett et al. (8) das H-Y Antigen nachgewiesen. Für diesen geschlechtsumwandelnden Effekt bei der chromosomal weiblichen Maus kommen nur eine begrenzte Anzahl von Erklärungsmöglichkeiten in Betracht: Zum einen wäre eine autosomal dominante Genmutation mit dem Erwerb der Hoden determinierenden Funktion des H-Y Gens denkbar, zum andern eine Translokation dieser Genregion vom Y-Chromosom auf ein Autosom. Da aber die aus diesen Sxr-Familien stammenden XY-Männchen in jeder Hinsicht normale, fertile Indivi-

duen sind, muß das Y-Chromosom, trotz einer eventuellen Translokation, die Hoden induzierende Funktion beibehalten haben. Diese zunächst widersprüchliche Aussage wird dann verständlich, wenn man die Theorie Ohnos (95) zugrunde legt, die besagt, daß das Y-Chromosom im Laufe der phylogenetischen Entwicklung einem progressiven Degenerationsprozeß unterlag und dadurch multiple Kopien desjenigen Gens entstanden, das essentiell für die Entwicklung des heterogametischen Geschlechts ist. Findet nun eine Translokation einer kritischen Anzahl von Genkopien vom Y-Chromosom auf ein Autosom statt, so besteht durchaus die Möglichkeit, daß sowohl die translozierten H-Y Gene wie die verbleibenden Gene auf dem Y-Chromosom ausreichen, um die Induktion der Testes zu bewirken.

Tatsächlich fand Wachtel (134) weniger H-Y Antigen bei den Sxr, XX-Männchen, als bei den Sxr, XY-Trägern, deren H-Y Antigen quantitativ vergleichbar war mit dem normaler männlicher Mäuse.

Aufgrund der Tatsache, daß chromosomal weibliche, aber H-Y positive und phänotypisch männliche Mäuse bekannt sind, ist es nicht verwunderlich, daß auch 46, XX-Männer entdeckt wurden, die H-Y positiv sind. Eine statistische Analyse der 14, von Wachtel et al. (134) untersuchten XX-Männer ergab, daß viele dieser Patienten ebenfalls weniger H-Y Antigen aufwiesen als normale XY-Männer. Zur Erklärung dieser Tatsache können nach Wachtel (139) drei

Modellvorstellungen herangezogen werden. Geht man von der Annahme aus, daß die H-Y Gene des Y-Chromosoms Strukturgene sind, so kommt einmal die Translokation einer kritischen Mindestanzahl von H-Y Genen vom Y- auf ein X-Chromosom oder Autosom in Frage oder der Erwerb der Y-chromosomalen Funktion durch ein X-Chromosom oder Autosom durch eine Mutation. Geht man jedoch davon aus, daß die auf dem Y-Chromosom gelegenen Gene nur Regulatorfunktion besitzen, so wäre die Mutation eines auf dem X-Chromosom oder Autosom gelegenen H-Y-Strukturgens denkbar. Das würde bedeuten, daß die Gene aktiviert wurden, auch ohne ein adäquates Regulatorsignal des Y-Chromosoms. Die reduzierte H-Y Ausprägung könnte somit Ausdruck einer konstitutiv subnormalen Synthese des antigenen Moleküls sein.

Eine Studie von Selden, Wachtel et al. (111) zeigt, daß tatsächlich auf der gleichen genetischen Grundlage sowohl XX-Männer als auch echte Hermaphroditen mit weiblichem Chromosomensatz entstehen können: Es stellte sich nämlich heraus, daß ein männlicher Cockerspaniel mit dem Chromosomensatz 78, XX, der Hoden und einen hypoplastischen Penis mit Hypospadie besaß, eine phänotypisch weibliche Mutter mit demselben Chromosomensatz hatte, die aber in Wirklichkeit ein echter Hermaphrodit mit beidseitigen Ootestes war. Beide, Mutter und Sohn, erwiesen sich als H-Y positiv. Bei den Eltern des echten

Hermaphroditen war die Mutter ein normales Weibchen, somit mußten die H-Y Gene vom Vater stammen. Da nun die Leukozyten des Vaters mehr H-Y Antikörper absorbierten als die von normalen Männchen, lag es nahe, neben den normalerweise vorkommenden H-Y Genen noch zusätzliche, entweder auf einem Autosom oder X-Chromosom gelegene H-Y Gene anzunehmen, die dann bei den weiblichen Nachkommen die Induktion von Hodengewebe bewirkten.

b) Die autosomal rezessive geschlechtliche Vererbung

Zwei weitere Untersuchungen an Individuen mit abnormaler geschlechtlicher Entwicklung deuten auf einen anderen außergewöhnlichen Mechanismus geschlechtlicher Vererbung hin. In diesem Zusammenhang soll die Untersuchung von de la Chapelle, Koo et al. (14) angeführt werden: Sie befaßt sich mit drei Männern des Karyotyps 46, XX, die alle entfernt miteinander verwandt waren. Sie besaßen kleine Hoden und bei jeweils zwei von ihnen war Gynäkomastie eingetreten. Serologische Untersuchungen zeigten, daß die Männer H-Y positiv waren und zwar in einem nicht signifikant unterschiedlichen Ausmaß, als "normale" Männer. Ebenso erwiesen sich die drei Mütter als H-Y positiv. Das Vorkommen von drei XX-Männern innerhalb einer Großfamilie legte eine gemeinsame genetische Basis mit abnormaler Vererbung des Hoden determinierenden Gens nahe. Eine aus X-Chromosomen gebundene Vererbung des H-Y

Antigens wurde ausgeschlossen, da zwei der Probanden normale Schwestern hatten. Nach Meinung der Autoren kam nur eine autosomal rezessive Vererbung in Betracht. Diese Art der geschlechtlichen Vererbung stellt unter den Säugetieren keinen Einzelfall dar. So beschrieben Hamerton et al. (44) eine Ziegenart, die hornlos war, aufgrund des autosomal dominanten Gens P. Die genetischen Weibchen nun, die homozygot für dieses Gen waren, entwickelten entweder Testes oder Ovotestes. Wachtel et al. (137) untersuchten zwei dieser XX p/p-Hermaphroditen und stuften sie als H-Y positiv ein. Da nur die "doppelte Gendosis", der homozygote Zustand also, eine partielle oder komplette Geschlechtsumwandlung der Gonade bewirkt, der heterozygote Zustand aber keine Auswirkung auf die Entwicklung eines normalen Ovars hat, muß auch hier in der geschlechtlichen Determination ein autosomal rezessiver Erbgang angenommen werden.

Gehen wir davon aus, daß in der von de la Chapelle untersuchten Familie die geschlechtliche Vererbung in ähnlicher Weise, nämlich autosomal rezessiv erfolgte, wird auch verständlich, daß die Mütter der drei Probanden H-Y positiv sind.

Eine wichtige Frage läßt sich allerdings nicht allein anhand dieser genetischen Modellvorstellungen beantworten, nämlich, wie es möglich ist, daß fertile, H-Y positive, weibliche Individuen entweder überhaupt keine

Testes aufweisen, wie die Mütter der XX-Männer, oder einen Ovotestis, wie die Cocker-Spaniel-Hündin und die weiblich Ziege. Zum Verständnis mag hier eine weitere Modellvorstellung beitragen.

c) Das H-Y Antigen als hormonartig sezerniertes Produkt der Gonadenzellen

Von Ford (32) wurde angenommen, daß das H-Y Antigen zusammen mit anderen Komponenten der Plasmamembran in hormonartiger Weise von den XY-Zellen sezerniert wird. Legt man diese Vorstellung zugrunde, so könnte damit zum Beispiel das Faktum erklärt werden, daß die XX-Zellen innerhalb eines XX/XY Hodens der Maus H-Y positiv sind (101); ebenso die Tatsache, daß das H-Y Antigen in großer Menge in den maskulinisierten Gonaden des Freemartin-Embryos vorkommt, obwohl nur ein kleiner Anteil XY-Zellen vorhanden ist (99).

d) Die "Rezeptoren" des H-Y Antigens

Gehen wir von einer tatsächlichen derartigen hormonähnlichen Sekretion des H-Y Antigens aus, so müssen folgerichtig auch H-Y Rezeptoren gefordert werden und zwar nicht nur auf den XY-Zellen, sondern auch auf den XX-Zellen. Wie anders wäre sonst zum Beispiel die Induktion eines Hodens in der fetalen Rattengonade mit XX-Konstitution möglich ?

Tatsächlich fanden Müller et al. (87), daß die Gonaden beider Geschlechter die Fähigkeit besitzen, exogen zugeführtes H-Y Antigen zu binden. Die Bindungskapazität des Ovars bleibt dabei vom Neugeborenenstadium bis ins Erwachsenenalter der Maus gleichmäßig erhalten, während die Bindungskapazität des Hodens mit dem Alter sinkt. Dagegen konnte eine H-Y Bindung an nicht gonadales Gewebe weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren festgestellt werden und das, obwohl jede Zelle eines normalen männlichen Säugetiers das H-Y Antigen als Bestandteil seiner Zellmembran besitzt. Deswegen forderten die Autoren zwei verschiedene Bindungsstellen des H-Y Antigens, einen gonadenspezifischen Rezeptor und eine unspezifische Bindungsstelle, bei der es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um den Beta ²-major Histocompatibilitäts-Antigenkomplex handelt (100, 9). Iwata et al. (54) bestätigten letztere Vermutung durch die Beobachtung, daß menschliche Daudi Burkitt Lymphomzellen der pseudodiploiden Linie Beta ²-Mikroglobulin (-) und HLA Antigen (-) nicht in der Lage waren, das H-Y Antigen in ihrer Zellmembran zu binden und stattdessen in das Kulturmedium sezernierten.

Mc Laren (79) machte die Beobachtung, daß echte Hermaphroditen bei Mäusen mit XX/XY-Mosaik selten sind; Weibchen dagegen mit annähernd normalen Ovarien der Regelfall. Wachtel (139) schloß daraus, daß deswegen ein Ovarien-induzierender Faktor existieren müsse, der sich

kompetitiv mit dem H-Y Antigen um die Bindung am Rezeptor bemüht. Das Vorherrschen des einen oder anderen Faktors würde dann die eindeutige Differenzierung zu Testes oder Ovar zur Folge haben. Erste konkrete Hinweis auf die Existenz eines Ovarien-induzierenden Faktors gibt ein Experiment Wachtels und Halls (140), die Zellen eines Ovars mit dem Supernatant eines fetalen Ovars inkubierten und anschließend feststellten, daß so präparierte Zellen nicht mehr in der Lage waren, das H-Y Antigen zu binden. Dagegen zeigte die Exposition mit Supernatants von Gehirn, Niere und Milz keinen Effekt auf die H-Y Antigen-Bindungs-fähigkeit.

Wenn wir uns jetzt wieder den XX P/P Hermaphroditen der oben erwähnten Ziegenart und den XX-Männern mit ihren H-Y positiven Müttern zuwenden, könnte eine Erklärung folgendermaßen lauten:

Bei den Ziegen erscheint eine Translokation eines subkritischen Anteils an H-Y Genen auf das P-tragende Autosom wahrscheinlich, wobei der heterozygote Zustand keine Auswirkung auf die Entwicklung eines normalen Ovars besitzt, erst die "doppelte Gendosis", der homozygote Zustand also, bewirkt eine partielle oder komplette Geschlechtsumwandlung der primären Gonadenlage in einen Testis oder Ovotestis. Im Falle der drei Mütter der XX-Männer wurde zwar eine signifikante Menge H-Y Antigen nachgewiesen, jedoch allem Anschein nach war diese Menge funktionell nicht relevant, da sie ohne

testikuläres Gewebe aufzuweisen funktionstüchtige Ovarien besaßen, was wiederum auf das Vorherrschen des Ovarien-induzierenden Faktors in der primären Gonadenanlage zurückgeführt werden könnte. Analog dazu mag bei ihren Söhnen die Dominanz des H-Y Antigens zu der Ausbildung eines Hodens geführt haben. Die Entwicklung eines Ovotestis, wie bei den homozygoten Ziegen oder der Cocker-Spaniel-Hündin, wäre somit das Produkt eines unentschiedenen Wettbewerbs zwischen Ovar-Induktor und H-Y Antigen an den Rezeptoren der Gonadenanlage (13).

In einer Studie von Winters et al. (147) wurde die Gonade eines echten Hermaphroditen mit den bekannten serologischen Methoden untersucht. Der Hodengewebe enthaltende Anteil erwies sich als eindeutig H-Y positiv, der zystisch veränderte ovarielle Teil als H-Y negativ. Die Leukozyten dieses Mannes absorbierten jedoch annähernd soviel H-Y Antikörper wie die "normaler" Männer und aufgrund dessen wurde er als H-Y positiv eingestuft. Eine Erklärung für ein derartiges H-Y⁺ / H-Y⁻ Mosaik der XX-Gonadenzellen sehen die Autoren wiederum in der relativen Dominanz des präsumptiven Ovar-Induktors über einen in seinem Ausmaß reduzierten Hoden-Induktor, wobei der verminderte H-Y Status als generell disponierend für die Entwicklung einer bisexuellen Gonade erscheint (139).

4. Theorien zum männlichen Hermaphroditismus

- a) Reguliert ein Gen auf dem x-Chromosom die Expression des H-Y Antigens ?

Neben phänotypisch männlichen Individuen mit weiblichem Karyotyp sind sowohl im Tierreich wie beim Menschen Fälle bekannt, die trotz männlichen Karyotyps sich rein weiblich entwickeln. So wurden beispielsweise von Fregda et al. (33) die skandinavischen Waldlemminge beschrieben, die primär durch ihre abnorme Geschlechtsverteilung von viermal mehr weiblichen Tieren auf ein männliches auffielen. Interessanterweise besaßen aber annähernd die Hälfte dieser Weibchen den männlichen Karyotyp 32, XY und entwickelten trotz des intakten Y-Chromosoms überwiegend normale Ovarien. Diese fertilen Weibchen waren aber nicht in der Lage, das Y-Chromosom weiterzuvererben und produzierten somit, wahrscheinlich aufgrund doppelter Nondisjunction, nur X-tragende Eier. Wachtel et al. (135) fand, daß die normalen XY-Männchen - wie erwartet - H-Y positiv waren und alle Weibchen, auch jene mit den Geschlechtschromosomen XY, H-Y negativ. Da der geschlechtsumwandelnde Effekt nicht auf eine Mutation des Y-Chromosoms zurückgeführt werden kann (die betroffenen Weibchen vererben ihr Y nicht) wird ein Gen auf dem X vermutet, das in der Lage ist, eine testikuläre Differenzierung zu unterdrücken.

Im Hinblick auf die extreme Konservierung des X in der Evolution wäre es nicht erstaunlich, wenn auch andere Säugetier-Spezies dieses Gen besäßen. So wird beispielsweise von einem 3jährigen Mädchen mit dem männlichen Karyotyp 46, XY und multiplen phänotypischen Anomalien berichtet (139). Das Y-Chromosom erschien normal, auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms war jedoch zusätzliches Genmaterial erkennbar. Die Ovarien-ähnliche Gonadenanlage enthielt wenige degenerative Follikel, einen Anhalt für eine testikuläre Differenzierung gab es jedoch nicht. Die Mutter und eine Schwester der Probandin, die beide gesund waren, hatten den Karyotyp XXp^{+} . Allem Anschein nach war das zusätzliche Genmaterial p^{+} für die multiplen Anomalien der Patientin verantwortlich, aber auch für die Inaktivierung der Hoden induzierenden Funktion des Y-Chromosoms. Serologische Untersuchungen zeigten nämlich, daß sie $H-Y^{-}$ war. Wenn es sich bei dem Faktor p^{+} tatsächlich um eine partielle Duplikation des kurzen X-Arms handelt, so könnte man die Vermutung anstellen, daß das postulierte Regulatorelement auf dem X-Chromosom dazu dient, die konstitutive Produktion des H-Y Antigens zu verhindern, die Duplikation desselben jedoch eine Überregulation bewirkt, so daß eine Gonadendifferenzierung unterbleibt.

b) Die H-Y positive Frau mit XY gonadaler Dysgenesie

Von 11 untersuchten Frauen mit XY gonadaler Dysgenesie waren aber nur 4 HY negativ, die übrigen H-Y positiv (139). Wie aber könnte man sich das Fehlen einer testikulären Differenzierung beim H-Y positiven genetisch männlichen Individuum erklären ?

Wachtel (139) spricht in diesem Fall von "funktioneller Abwesenheit" des H-Y Antigens. Für dieses Fehlen der normalerweise H-Y induzierten Determinierungsschritte sind prinzipiell zwei Ursachen denkbar: zum einen könnte die Dissemination des H-Y Antigens ausgeblieben sein, so daß das Antigen nur in unspezifischer Bindung vorliegt, oder eine spezifische Bindung des H-Y Antigens war deswegen nicht möglich, weil ein "Rezeptorfehler" der Gonadenzellen vorlag. In beiden Fällen ist die Folge das Ausbleiben der Gonadendifferenzierung, da beim Menschen zur Ausbildung eines normalen Ovars zwei X-Chromosomen erforderlich sind. Eine XY-Gonade stellt aber in Abwesenheit des Hoden-determinierenden Faktors funktionell nicht mehr dar als eine XO-Gonade.

5. Faktoren, die das H-Y Antigen in seiner Wirkung modifizieren

Die Untersuchungen an Individuen mit abnormaler Geschlechtsdetermination wie Hermaphroditen, XX-Männer

und XY-Frauen, tragen dazu bei, zu klären, auf welche Weise das H-Y Antigen an den Gonadenzellen wirkt. Nicht weniger interessant ist aber die Frage nach den Faktoren, die möglicherweise die Manifestation des Antigens fördern, verhindern oder modifizieren. Dazu gehören zum einen die Rezeptoren der Zellmembran als die Bindungsstätten des H-Y Antigens, zum anderen die hormonellen Faktoren.

a) Die Einflüsse des hormonellen Milieus

Fragliche Einflüsse der Androgene auf die Ausprägung des H-Y Antigens lassen sich z.B. an Individuen mit testikulärer Feminisierung untersuchen. Dieses Krankheitsbild, das sowohl bei Menschen, wie bei Mäusen beobachtet wurde, zeichnet sich durch das Fehlen des Androgen-Rezeptors aus, was durch ein x-abhängiges Tfm-Gen verursacht wird. Diese chromosomal männlichen Individuen besitzen kleine Hoden, jedoch keine inneren männlichen Organe. In einer Studie an Tfm/y-Mäusen wurde in einem Zytotoxizitätstest mit Zellen von Milz und Epidermis überprüft, ob das H-Y Antigen auch in diesem, von männlichen Hormonen völlig freien Milieu nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse waren nicht signifikant verschieden von denen normaler männlicher Mäuse. Auch die durchgeführten Hauttransplantationsteste bestätigten das Vorhandensein des H-Y Antigens (7).

Koo, Wachtel et al. (62) untersuchten die Leukozyten von Frauen mit testikulärer Feminisierung und fanden, daß auch sie H-Y positiv waren. Diese Ergebnisse sprechen nach Bennett et al. (7) dafür, daß weder Testosteron noch ein sonstwie geartetes männliches Milieu bei Mensch und Säugetier Auswirkungen auf die Manifestation des H-Y Antigens haben, sondern diese allein von dem Vorhandensein des entsprechenden genetischen Materials abhängen.

Kontroverse Meinungen verschiedener Autoren existieren allerdings bezüglich der antigenen Stärke des H-Y Moleküls in Abhängigkeit von hormonellen Faktoren: So wiesen Studien an erwachsenen männlichen Mäusen nach, daß deren Hauttransplantate annähernd doppelt so lang von den weiblichen Mäusen toleriert wurden, wenn die Männchen binnen 48 Stunden nach der Geburt kastriert worden waren. Wurde die Kastration innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt vorgenommen, war nur noch in 50 % der Fälle mit einer Abstoßung der männlichen Hauttransplantate zu rechnen (126).

Ein ähnlicher, testosteronabhängiger Effekt wurde mit männlichen Hauttransplantaten an weiblichen Mäusen erzielt, die von Geburt an mit Testosteron behandelt worden waren. Die mittlere Verweildauer dieser Transplantate war in jedem Fall signifikant erhöht, obwohl der Zeitpunkt der Abstoßung individuell erheblich differierte und einige Transplantate völlig toleriert

wurden. In einer Kontrolluntersuchung erhielten diese mit Testosteron behandelten weiblichen Mäuse Hauttransplantate anderer Weibchen, die sich in zwei definierten Genloci von den ersteren unterschieden. All diese Kontrolltransplantate wurden abgestoßen, jedoch zu einem späteren Zeitpunkt als bei nicht vorbehandelten Tieren. Die Autoren führten dieses Resultat auf den unspezifischen, die Immunreaktion dämpfenden Effekt des Testosterons zurück. Der hohe Prozentsatz (40 %) der permanent tolerierten männlichen Transplantate aber läßt darüberhinaus einen spezifischen, das H-Y Antigen betreffenden Effekt des Testosterons vermuten.

Welche Auswirkungen das weibliche hormonale Milieu auf die Ausprägung des H-Y Antigens besitzt, untersuchte Wachtel et al. (129). Dazu wurden H-Y⁺ männliche hämopoietische Zellen in Weibchen verpflanzt, die zuvor mit einer "tödlichen" Dosis bestrahlt worden waren. Noch 3 Monate danach konnte das H-Y Antigen auf diesen Zellen nachgewiesen werden, das auch in seiner Ausprägung nicht entscheidend beeinflußt worden war.

All diese Ergebnisse zusammengefaßt könnte sich folgendes Bild ergeben:

Hormone sind beim Säugetier nicht in der Lage, die Manifestation des H-Y Antigens zu verhindern, noch dieses auf der Zellmembran zu induzieren, wie es z.B. bei Vögeln möglich ist (88). Aber Testosteron besitzt

allem Anschein nach die Fähigkeit, einerseits den antigenen Charakter des H-Y Moleküls zu steigern, andererseits aber auch die Immunantwort eines H-Y Organismus abzuschwächen oder zu verhindern.

b) Der Einfluß der Membranrezeptoren

Welche Rolle spielen nun die Rezeptoren der Zellmembran für die Art der Manifestation des H-Y Antigens ?

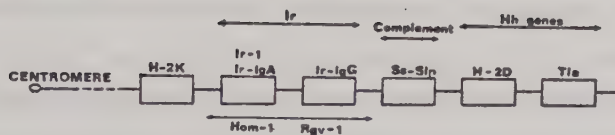
Ohno (100) postulierte, daß Antigene des "major histocompatibility complex" (MHC) dazu dienen, das H-Y Antigen an jeder Zelle des männlichen Körpers zu binden. Dieser MHC, beim Menschen HLA und bei der Maus H-2 genannt, scheint außerdem -neben den Immunglobulinen- eine wichtige Rolle in der Immunantwort auf antigene Reize zu spielen. Der H-2 Komplex, eine 0,3 - 1,5 Centimorgans lange Region auf Chromosom 17, läßt sich anhand phänotypischer Merkmale in 3 Klassen mit 18 Loci unterteilen, wovon hier vor allem die Klasse I mit den Genloci H-2D und H-2K interessieren. Sie codieren für ein Glykoprotein des Molekulargewichts 44000, das in der Membran an ein kürzeres Polypeptid gebunden ist, das Beta Mikroglobulin. Die H-2D und H-2K Moleküle sind² streng homolog in ihrer Grundstruktur -vergleichbar mit der Homologie zweier K- oder D-Allele. Darüberhinaus stellte man eine ähnliche Homologie dieser Klasse I-Moleküle bei unterschiedlichen Säugetierspezies fest,

was auf einen gemeinsamen evolutionären Ursprung dieser Membranstrukturen hindeuten könnte (10). Die H-2K und H-2D Moleküle, deren Nachweis mit Antikörperseren gelingt (59), scheinen neben dem H-Y Antigen noch weitere Antigene, wie die sogenannten "minor histocompatibility antigens" oder verschiedener Virusantigene an die Plasmamembran der Zelle zu binden (25). Zinkernagel und Doherty (151) fanden dementsprechend, daß die Immunantwort der T-Lymphozyten auf viral infizierte und transformierte Zellen MHC-abhängig sind. Aufgrund dieser Tatsachen kam Ohno (100) zu der Ansicht, daß die ursprüngliche Funktion des Beta ₂-m-MHL darin bestehe, den Plasmamembranbindungsort für diejenigen Antigene zu stellen, die eine Schlüsselrolle in der Organogenese spielen. Bestimmte Viren mögen dies nun zu ihrem Vorteil ausnützen und die funktionell wichtigen Antigene mit ihren eigenen, den Virusantigenen vertauschen.

In einer Untersuchung an T-Lymphozyten, deren immunogenetische Charakteristika weitgehend bekannt sind, unternahmen Flaherty et al. (31) den Versuch, das H-Y Antigen an der Zelloberfläche im Verhältnis zu den Komponenten des H-2 Komplexes zu lokalisieren. Dabei arbeiteten sie mit 2 Gruppen von Maus-Lymphozyten: die erste Gruppe wurde mit Paraformaldehyd fixiert, die zweite unfixiert belassen. Nach Zugabe von Anti-H-Y-Serum zu beiden Gruppen wurden folgende Unterschiede beobachtet: Die fixierten Zellen waren nach dieser Anti-H-Y-Gabe nicht

mehr in der Lage, ein Anti-T₂-Serum zu absorbieren, wohl aber ein Anti-K₆, Anti-D₆ oder Anti-L_d-Serum.

Daraus schlossen die Autoren, daß das H-Y Antigen dicht bei T₂ liegen müsse. Im Gegensatz dazu wurde bei den unfixierten Zellen eine verminderte Bindung von Anti-D₆ Serum beobachtet. Überraschenderweise wurde derselbe Effekt erzielt, wenn die T-Lymphozyten statt mit Anti-H-Y Serum mit Testosteron behandelt wurden. Diese verminderte D₆-Blockierung wurde dahingehend gedeutet, daß das H-Y Antigen durch den Einfluß des Testosterons wie des Anti-H-Y-Serums, seine Position in der Zellmembran ändert und dichter zu D₆ wandert. Diese koordinierte Neuordnung der Komponenten der Zellmembran, die auch das H-Y Antigen betrifft, scheint somit Testosteron-abhängig zu sein, wobei noch betont werden muß, daß Östradiol keinen Einfluß auf den H-2 Komplex der Zellmembran zu haben scheint. Im Hinblick auf in vivo-Verhältnisse könnte man spekulativ formulieren, daß sich eine mögliche Funktion des H-Y Antigens - in Abhängigkeit von Testosteron - in engem Zusammenhang mit D vollzieht.



Darstellung der Regionen des H-2 Komplexes und genetische Rappresentation ihrer spezifischen antigenen Eigenschaften. Aus (53).

Kralova und Démant (63) gingen in ihrer Untersuchung zwei Fragen nach, nämlich, ob verschiedene inzüchtige Mäusestämme sich bezüglich der antigenen Stärke des H-Y Antigens auf Thymus- und Epidermiszellen unterschieden und welche H-2 Region darüber die genetische Kontrolle ausübt.

Ihre Methoden waren zum einen die Transplantation von Epidermis männlicher Tiere des väterlichen Genotyps auf F_1 hybride Weibchen und zum anderen Host-verus-graft Assays, wobei männliche Thymuszellen des väterlichen Genotyps bei F_1 hybriden Weibchen injiziert wurden und die Gewichtszunahme des abhängigen Lymphknotens in

Milligramm gemessen wurde. Beide Versuchsreihen wiesen nach, daß erhebliche Unterschiede bezüglich der Stärke des H-Y Antigens zwischen den einzelnen Stämmen bestanden und eben diese Unterschiede durch den H-2 Komplex determiniert sind (siehe auch Wachtel et al. 128).

Darüberhinaus wurde deutlich, daß die Antigenizität des H-Y Moleküls in verschiedenen Geweben, wie Haut und Thymuszellen, unterschiedlich sein kann, obwohl das verantwortliche Gen in beiden Fällen dem K-Ende des H-2 Komplexes links der I-L Region zugeordnet wurde.

Diese Untersuchungen deuten darauf hin, daß das H-Y Antigen in seiner Ausprägung und wohl auch seiner Wirkung abhängig ist von einer Reihe Variablen, wie der Art der Membranrezeptoren und deren genetische Grundlage, der Lokalisation auf der Zellmembran und in einer nicht näher definierbaren Weise wohl auch der Art des Gewebes.

Ebenso bedeutsam ist der Einfluß des hormonellen Milieus, vor allem des Testosterons, dessen Wirkung auf das H-Y Antigen und den MHC auf molekularer Ebene deutlich gemacht werden konnte. Darüberhinaus erlangen die hormonellen Faktoren besondere Bedeutung, da das Krankheitsbild der Transsexualität, das aus unserer Sicht ja in engem Zusammenhang mit dem H-Y Antigen steht, von vielen Autoren als die Folge einer Endokrinopathie verstanden wird:

6. Zur Rolle der hormonellen Faktoren in der Pathogenese der Transsexualität

a) Untersuchungen zum Hormonstatus Transsexueller

Zwar zeigte es sich, daß die renalen Exkretionswerte der Sexualsteroiden bei transsexuellen Personen überwiegend der Norm entsprachen (65, 125). Dennoch wird in einer anderen Studie von 16, nicht mit Hormonen vorbehandelten männlichen Transsexuellen berichtet, die einen signifikant erniedrigten Plasmatestosteronspiegel aufwiesen, obwohl kein Hypogonadismus vorgelegen haben soll (114). Im Gegensatz dazu berichtete Benjamin (6) von 28 Transsexuellen beiderlei Geschlechts, bei denen ein mäßiggradiger Hypogonadismus festgestellt wurde, wobei dies als Ausdruck eines bislang nicht verifizierbaren somatischen Prozesses verstanden wurde. Im allgemeinen scheinen aber ein abnormaler Plasmatestosteronspiegel und Hypogonadismus eher periphere Erscheinungen im Krankheitsbild der Transsexualität darzustellen.

b) Der Einfluß von Hormonen auf das ZNS in der prä- und perinatalen Periode

Im Gegensatz dazu stammen wichtige Hinweise für die Entstehung gegengeschlechtlicher Verhaltensmuster im geschlechtsreifen Alter von Beobachtungen hormoneller

Einflüsse im Embryonal- oder frühen Postnatalstadium. Die von vielen Untersuchern unternommenen Tierversuche sollten hauptsächlich zweierlei klären, nämlich, auf welche Art und Weise die Geschlechtshormone auf das sich entwickelnde ZNS wirken und zu welchem Zeitpunkt der Differenzierung die Hormone ihren prägenden Charakter entfalten: So behandelte Goy (38) gravide Meerschweinchen mit Testosteronpropionat. Der Grad männlichen oder weiblichen Verhaltens wurde anhand der Anzahl von Sprüngen (Deckverhalten) und Lordosen (weibliches Sexualverhalten) der weiblichen Nachkommenschaft gemessen. Es zeigte sich, daß alle weiblichen Nachkommen eine Sprungbereitschaft und Lordosehemmung aufwiesen, jedoch in erheblich unterschiedlichem Ausmaß. Diejenigen Tiere nämlich, deren Mütter zwischen dem 30. und 65. Tag der Gravidität behandelt wurden, zeigten am deutlichsten männliches und Hemmung weiblichen Sexualverhaltens. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß eine "kritische Periode" existieren muß, in der Sexualsteroiden den größten prägenden Einfluß auf das ZNS ausüben. Ähnliche Folgerungen können aus der Untersuchung von Martins und Valle (72) gezogen werden, die das Miktionsverhalten von neugeborenen weiblichen Hunden untersuchten, die zu verschiedenen Zeitpunkten mit Testosteron behandelt wurden. Das komplette männliche Verhaltensmuster mit

Heben der Hinterpfote bei der Miktion wurde erreicht durch Testosteroninjektionen, mit denen am 3. Lebenstag begonnen wurde und über mehrere Wochen verabreicht wurden. Diese Hündinnen zeigten das erwachsene männliche Verhaltensmuster früher als normale männliche Hunde der Kontrollgruppe, behielten es jedoch nur noch für einige Monate nach Beendigung der Injektionen bei. Diejenigen weiblichen Hunde jedoch, die 4 Injektionen, beginnend am 1. Lebenstag bis zum 12. erhielten, behielten das männliche Verhalten bei der Miktion ihr Leben lang bei. Diese Untersuchung gibt Anlaß zu einer weiteren Vermutung: Gegengeschlechtlicher hormoneller Einfluß in der "kritischen Periode" entscheidet nicht nur über das quantitative Ausmaß gegengeschlechtlichen Verhaltens, sondern auch über dessen Permanenz.

Beim Menschen wurde die kritische Phase hormoneller Prägung zwischen dem 4. und 5. Fetalmonat angesetzt. Beobachtungen von menschlichem Verhalten nach fetaler oder infantiler Androgenexposition, wie es entweder beim adrenogenitalen Syndrom oder dem Progestin induzierten Pseudohermaphroditismus der Fall ist, stammen von Ehrhardt et al. (18, 19). Dabei untersuchten sie das Spielverhalten dieser Kinder und beobachteten, daß sie gegenüber einer Kontrollgruppe mehr Initiative, Aktivität und Risikofreudigkeit zeigten und sich damit den Sterotypen für männliches Geschlechtsrollenverhalten

annäherten, wie sie von Kühn et al. (64) beschrieben wurden: Dominanz, Aktivität, Aggressivität, Durchsetzungsvermögen. Ähnliche Ergebnisse erzielten Young, Goy und Phoenix (149) in ihrer Untersuchung an Rhesusaffen. Die intrauterin von Androgenen geprägten weiblichen Jungen entsprachen in der Häufigkeit der Drohgebärden und Einladungen zum Spielen den männlichen Kontrollen. Ebenso verhielt es sich mit der Frequenz "rauhes Spiel" (rough-and-tumble play).

Die Prägung der Psychosexualität ist aber mit dem prä- oder postnatalen Einfluß der Geschlechtshormone noch nicht abgeschlossen. Eine weitere hormonelle Exposition erfolgt in der Pubertät.

c) Die Rolle der Hormone in der Pubertät

Eine Arbeit von Neumann (52) beleuchtet diese Zusammenhänge: Männliche Ratten, die in den ersten 14 Lebenstagen mit Antiandrogenen behandelt wurden, zeigten gehäuft unvollständige und in ihrer Anzahl um die Hälfte reduzierte Sprünge im Vergleich zu normalen männlichen Ratten. Im Erwachsenenalter wurden sie kastriert und ihnen Ovarien implantiert. Danach zeigten sie ausgeprägtes weibliches Verhalten.

Die Relevanz einer zweiten, pubertären Hormonexposition für eine eindeutige psychosexuelle Prägung zeigt sich an einem "Experiment der Natur", das Imperato-Mc Ginley et al. (49, 50) bei Männern mit 5 Alpha-Reduktase-Mangel beobachteten. Diese männlichen Pseudohermaphroditen, die mit einer Häufigkeit von annähernd 90:1 bei einer isoliert lebenden Population in der Dominikanischen Republik vorkommen, besitzen nicht die Fähigkeit, Testosteron in 5 Alpha-Dihydrotestosteron umzuwandeln. Dies hat zur Folge, daß diese männlichen Individuen mit einer auffälligen Ambiguität der äußeren Genitalien geboren werden. Sie wurden deshalb bevorzugt als Mädchen aufgezogen. Mit Einsetzen der Pubertät begann sich jedoch ein typisch männlicher Phänotyp auszubilden mit tiefer Stimme, Anwachsen der Muskelmasse, Deszendieren der Testes und Ausbildung eines der Norm entsprechenden Penis. Von normalen Männern unterschieden sie sich jetzt nur noch durch eine kleine Prostata, spärlichen Bartwuchs und einen atypischen Haaransatz. Denn diese phänotypischen Merkmale sind Dihydrotestosteron-abhängig, das ja von diesen Personen nicht gebildet werden kann. Die Untersucher registrierten aber noch ein erstaunliches Faktum: Von 18 der betroffenen Personen, die von ihren Eltern als Mädchen angesehen und auch so erzogen wurden, entwickelten 17 eine eindeutig männliche Identität und 16 von ihnen lebten später auch in dieser

Geschlechtsrolle. Diese Untersuchung vermittelt uns verschiedene Gesichtspunkte für das Verständnis der menschlichen psychosexuellen Entwicklung: Einmal ist Testosteron und nicht allein Dihydrotestosteron an der Ausbildung der männlichen Geschlechtsidentität beteiligt, zum anderen scheint dazu eine zweifache Testosteron-Exposition in utero und in der Pubertät nötig zu sein und drittens erweist sich die gesellschaftliche Geschlechtszuweisung - wenigstens in diesen Fällen - als von geringerer Bedeutung gegenüber den somatischen Faktoren.

d) Hirnmorphologische und cytochemische Substrate der
Hormonwirkung

Verschiedentlich wurde bisher auch der Versuch unternommen, den prägenden hormonellen Einfluß anhand hirmorphologischer Kriterien zu verifizieren. Greenough (41) beispielsweise gelang es, ein dimorphes dendritisches Verschaltungsmuster im dorsomedialen präoptischen Areal nachzuweisen: Während weibliche Tiere eine irreguläre Verteilung von Zonen dendritischer Dichte aufwiesen, tendierten die Männchen dazu, die Dendriten im Zentrum des Areals zu konzentrieren. Daraus schlossen die Autoren unter anderem, daß männliche und weibliche Tiere unterschiedliche Afferenzen im dorsomedialen präoptischen Areal erhielten, die wenigstens

teilweise auf die geschlechtsspezifischen hormonellen Einflüsse zurückzuführen seien. Über dieses dimorphe dendritische Verschaltungsmuster hinaus wurde untersucht, ob eine geschlechtsspezifische regionale Präferenz in der Hormonbindung existiert und ob ein ebenfalls spezifischer Wirkungsmechanismus der Steroidhormone nachgewiesen werden kann: Denn die geschlechtsspezifische Differenzierung des Gehirns manifestiert sich auf zwei Ebenen, einmal neuroendokrinologisch, zum anderen durch die Prägung des Verhaltens. Die endokrine Regulation weiblicher Individuen unterscheidet sich von der männlicher Säugetiere dadurch, daß die Weibchen auf anwachsende Östrogen-Konzentrationen mit einer gesteigerten Ausschüttung von Gonadotropin Releasing Factors antworten, wodurch dann auch eine Ovulation ermöglicht wird. Man spricht in diesem Fall vom sogenannten "positiven Feedback"-Mechanismus. Die männlichen Individuen unterliegen dagegen einem "negativen Feedback". Für diesen Schritt hypothalamischer Differenzierung ist das vom Hoden sezernierte Testosteron notwendig. Denn es konnte experimentell gezeigt werden, daß männliche Ratten, die während der kritischen Periode kastriert wurden, auf die Gabe von Östradiol und Progesteron mit der weiblichen Hormonregulation des positiven Feedback antworteten (siehe 121). Die Region, in der sich die Aktivierung zu männlichem geschlechtsspezifischem

Verhalten abspielt, ist das mediale präoptische Areal des vorderen Hypothalamus. Die Hormone, die dabei eine Schlüsselfunktion erfüllen, sind das Testosteron und erstaunlicherweise das Östradiol. Es zeigte sich nämlich, daß das Testosteron nur dann seine maskulinisierende Wirkung ausüben kann, wenn es im Gehirn in Östradiol umgewandelt worden ist (73). In vivo sind dazu aromatisierende Enzyme notwendig, die auch tatsächlich im fraglichen Bereich, nämlich der hypothalamolimbischen Region nachgewiesen wurden (108). So läßt sich auch das experimentelle Ergebnis von Christensen und Clemens (15) erklären, die durch einen kompetitiven Inhibitor der Testosteron-Aromatisierung die Aktivierung von männlichem Sexualverhalten blockieren konnten.

Die Repräsentanz für weibliches Verhalten scheint der ventromediale Hypothalamus zu sein und das Schlüsselhormon, das Östradiol. Dieses Östradiol induziert außerdem beim weiblichen Individuum Progestinrezeptoren und zwar im ventromedialen Hypothalamus und dem medialen präoptischen Areal, was funktionell insofern von Bedeutung ist, als Progestin synergistisch mit Östradiol die Aktivierung weiblichen Sexualverhaltens bewirken soll (143).

Da bei beiden Geschlechtern in den entsprechenden Hirn-arealen hohe Konzentrationen von Testosteron- und Östrogenrezeptoren nachgewiesen wurden, stellt sich die Frage, warum der mütterliche Östrogeneinfluß nicht männliche wie weibliche Feten gleichermaßen maskulinisiert: Da stellte sich heraus, daß im Blut von neugeborenen Ratten eine große Menge des Alpha 1-Fetoproteins vorhanden ist, das die Fähigkeit besitzt, spezifisch Östradiol und Östron zu binden und dadurch die Hormone daran hindern soll, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten (94). Testosteron wird nicht gebunden und kann somit ungehindert an den Ort seiner Wirkung gelangen. Welche Art von Rezeptoren stehen im Gehirn für die Bindung der Steroidhormone zur Verfügung ?

Von erwachsenen Ratten ist bekannt, daß sie im Gehirn cytoplasmatische Östrogenrezeptoren von hoher Affinität aufweisen (siehe 121). Nun konnte gezeigt werden, daß die Gehirne neugeborener männlicher wie weiblicher Tiere ebensolche Rezeptoren enthalten (4), wobei der einzige Unterschied zu den erwachsenen Tieren in der Verteilung der Rezeptoren besteht: Die erwachsene weibliche Ratte beispielsweise besitzt diese Rezeptoren nur im Hypothalamus, neugeborene männliche wie weibliche Tiere dagegen zusätzlich im Cortex. In einer weiteren Untersuchung (124) wurde vor allem die Rolle der Androgenrezeptoren in der Gehirndifferenzierung untersucht.

Dabei zeigte sich, daß ihre Bindungsaktivität in embryonalen wie neonatalen Hypothalami ähnlich war wie die im präpubertalen Stadium. Diese ontogenetischen Stadien unterschieden sich jedoch darin, daß die Konzentration der Androgenrezeptoren im Hypothalamus der Maus von der Embryonal- bis Präpubertalzeit annähernd um das Siebenfache anwuchs. Die Zeit der schnellsten Androgenrezeptor-Induktion wurde dabei der späten Phase der "kritischen Periode" zugeordnet. Hierin lag auch der signifikante Unterschied gegenüber den Östrogenrezeptoren, deren Konzentration sich bis zur Pubertät nur verdoppelte. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß eine ausgewogene Balance zwischen Androgenen und Östrogenen für die geschlechtsspezifische Differenzierung nötig ist und diese nicht monokausal auf einen hormonellen Faktor zurückgeführt werden kann.

Was geschieht nun, wenn das Östradiol am Rezeptor gebunden ist ?

Beim Neugeborenen wandert der cytoplasmatische Rezeptorkomplex zum Kern und ermöglicht somit eine Kernbindung des Östrogens (110). Dieser Vorgang wurde vor allem im Hypothalamus beobachtet und ist somit - nach Westley und Salaman (145) geeignet, maßgeblich am Maskulinisierungsprozeß beteiligt zu sein.

Die Beeinflussung der verschiedenen Parameter der Zellfunktion durch das Östradiol untersuchten Mc Ewen und

Luine (75) bei der weiblichen Ratte: Neben der Induktion von Progestinrezeptoren beobachteten sie beispielsweise die Aktivierung der RNA Polymerase, ebenso eine Änderung in der Aufnahme von Aminosäuren und Neurotransmittern und Modifikationen der neuronalen elektrischen Aktivität. Nach Mc Ewen et al. (76) sind jedoch all diese hormoninduzierten Veränderungen der Zellfunktion nicht in der Lage, beispielsweise die akute Aktivierung des weiblichen Sexualverhaltens zu erklären, das bei der Ratte 24 Stunden nach Hormonapplikation in Erscheinung tritt. Denn gerade die lange Latenzzeit zwischen Hormonapplikation und Manifestation des Verhaltens ließ einen weiteren Aspekt hormoneller Aktion vermuten, nämlich der Aktivierung und Einbeziehung des Genoms. Neben der relativ langen Latenzzeit sollten auch die Persistenz des Hormoneffektes über die aktuelle Hormonwirkung hinaus sowie die Induktion von langdauernden zellulären Veränderungen für eine Mitbeteiligung des genetischen Materials sprechen, wobei eine direkte Korrelation mit der Höhe des Hormonspiegels im Blut nicht zu erwarten wäre. In diesem Sinn wurden Veränderungen des zellulären RNA-Gehalts, der Proteinsynthese und verschiedener Enzymaktivitäten, wie die der Monaminoxidase (MAO), der Tyrosinhydroxylase (TH) und Cholin-Acetyltransferase (CAT) gewertet. Im Gegensatz dazu stehen Hormoneffekte, deren neuronale elektrische

Antwort sich innerhalb von Minuten manifestiert. Von diesen kurzfristig induzierbaren und ebenso schnell wieder abklingenden Hormonwirkungen wurde angenommen, daß sie ohne die Aktivierung des genetischen Materials abliefen (74). Eine aufschlußreiche direkte Korrelation zwischen hormoneller Bindungsaktivität und geschlechtsspezifischem Verhalten gibt uns eine Untersuchung von Arnold und Saltiel (2) an Zebrafinken. Diese Vögel zeigen einen auffälligen Geschlechtsunterschied in Bezug auf ihr Verhalten, da die Männchen ein Werbelied singen, das sie schon früh vom Vater erlernen und, im Gegensatz dazu, die weiblichen Vögel überhaupt nicht die Fähigkeit besitzen zu singen. Diese Studie an Vögeln kann deswegen einen gewissen Grad an Allgemeingültigkeit für sich beanspruchen, da zahlreiche autoradiographische Untersuchungen gezeigt haben, daß die Verteilung der Steroidhormon-bindenden Neuronen während der Evolution der Vertebraten sehr ähnlich geblieben ist. Das heißt, markierte Zellen wurden in homologen Hirnregionen von Fischen, Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugetieren gefunden. Die Untersucher injizierten Tritium-markiertes Testosteron bei 7 erwachsenen Weibchen und 4 erwachsenen Männchen und fanden keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf die Speicherung in den einzelnen Neuronen mit einer Ausnahme: der caudale Nucleus des

Hyperstriatum ventrale (HVc) und des magnozellulären Nucleus des Neostriatum (MAN), die für die Ausbildung des Gesangs beim Männchen verantwortlich gemacht werden, waren nicht nur dem Volumen nach größer, sondern besaßen - im Gegensatz zum Weibchen - auch signifikant mehr Hormon-bindende Zellen. Selbst die Syrinx besaß Androgenrezeptoren, in ähnlicher Konzentration wie die Prostata und Samenbläschen (66). Dabei ist anzumerken, daß andere Muskeln der Vögel keinerlei Androgenrezeptoren aufwiesen. Da nun die neuromuskuläre Transmission cholinerg ist, untersuchten Luine et al. (69) die Schlüsselenzyme des cholinergen Systems und fanden, daß die Cholinacetyltransferase (CAT) wie die Acetylcholinesterase (AChE) Testosteron-abhängig sind. Da die CAT als neuronales Produkt angesehen werden muß, spricht das Ergebnis dieser Untersuchung für ein steroidabhängiges neurochemisches Geschehen auf der Ebene der synaptischen Informationsvermittlung. Dieser Vorgang ist somit durchaus geeignet, an der Aktivierung des geschlechtsspezifischen Verhaltens beteiligt zu sein. Dabei ist außerdem von Interesse, daß nicht nur die Kerne des N. hypoglossus, die die Syrinx innervieren, androgenempfindlich sind, sondern auch das Erfolgsorgan selbst, die Syrinx. Dies könnte bedeuten, daß sich die steroidabhängige Aktivierung des geschlechtsspezifischen Verhaltens nicht ausschließlich im ZNS abspielt, sondern

beispielsweise auch auf motorischer Ebene. Auf sensorischer Ebene wurden ebenfalls Androgen-konzentrierende Neurone im auditiven Projektionsareal der Kröte (*Xenopus laevis*) nachgewiesen (Kelley, siehe 77).

Die besonders an Steroidrezeptoren reichen Regionen wie limbisches System und Hypothalamus scheinen aber weder primär sensorische Informationen zu erhalten noch direkte motorische Efferenzen zu besitzen. Die Mehrzahl der steroidsensitiven Zellen dieser Areale scheinen somit eine andere Funktion zu erfüllen. Nach Mc Ewen (77) z.B. die Verarbeitung sensorischer Reize in Verbindung mit dem inneren Milieu wie hormonellem oder Hydrations-Status.

e) Aspekte zur Beurteilung der Hormonwirkungen für das geschlechtsspezifische Verhalten

Beschäftigen wir uns nochmals mit dem Gesang der Zebrafinken, als Modell für ein geschlechtsspezifisches Verhalten und fragen uns in diesem Zusammenhang, welcher der bisher beschriebenen Steroideffekte notwendig und/oder ausreichend ist, die Aktivierung dieses Verhaltens zu erklären (77).

Die Induktion von cholinergen Enzymen im N. tracheosyringalis und der Syrinx korreliert mit einer gesteigerten Gesangsintensität des Männchens. Dennoch mußte man feststellen, daß auch kastrierte Männchen singen (93).

Somit ist scheinbar die Induktion der cholinergen Enzyme weder ausreichend noch notwendig um das entsprechende Verhalten zu produzieren.

Noch schwieriger gestaltet sich die Beurteilung des Östrogeneffektes, da das Östradiol sowohl bei männlichen wie weiblichen Individuen in der Aktivierung des geschlechtsspezifischen Verhaltens eine Schlüssel-funktion zu besitzen scheint.

Weibliches Sexualverhalten manifestiert sich nach Östrogengabe im Gefolge einer Progestinrezeptor-Induktion (143). Allerdings - derselbe Effekt der Rezeptor-induktion wurde auch bei männlichen Ratten nach Östradiolgabe (113) oder über die physiologische Aromatisierung des Testosterons (Krey, Mac Lusk, siehe 77) beobachtet. Die Induktion von Progestinrezeptoren scheint also für die Aktivierung des weiblichen Sexualverhaltens weder notwendig noch ausreichend zu sein. In Bezug auf das männliche Sexualverhalten konnte durch die Gabe von Östradiol bei kastrierten Ratten das geschlechtsspezifische Verhalten wiederhergestellt werden. Allerdings wurde ebenfalls bei männlichen Ratten bei der Gabe von Östradiol auch ein schwach ausgeprägtes Lordoseverhalten beobachtet (113). Noch ein weiterer Gesichtspunkt ist in der Frage nach der Relevanz bestimmter Entwicklungsschritte zu berücksichtigen: Wir erwähnten, daß das Alpha-1-Fetoprotein durch Bindung des mütterlichen Östradiols die Maskulinisierung eines weiblichen Feten

verhindern soll. Nun wurde aber die Meinung geäußert (94), daß der Alpha-Fetoprotein-Östrogen-Komplex aufgrund seiner ungünstigen Dissoziationskonstante von 10^{-8} M allenfalls in der Lage ist, die Östradiolkonzentration nur leicht zu reduzieren. Sollte sich das letztere Ergebnis in weiteren Untersuchungen bestätigen, wäre die Prävention einer Maskulinisierung durch die Alpha-1-Fetoproteinbindung des Östradiols nicht ausreichend erklärt.

Die Schwierigkeit, die sich uns stellt - wollen wir das geschlechtsspezifische Verhalten der Vertebraten neuroendokrinologisch erklären - könnte folgendermaßen zusammengefaßt werden: Wir beobachten ein ausgeprägtes dimorphes Geschlechtsverhalten, das sich vom Miktionsverhalten bei Hunden, der Vokalisation bei Vögeln über das Kopulationsverhalten der Vertebraten erstreckt. Beim Menschen äußert sich dieser Dimorphismus in den sozial fixierten Verhaltensweisen wie Initiativefreudigkeit und Aktivität gegenüber einem mehr passiven, bewahrenden Verhalten bis hin zu der Geschlechtsidentität, d.h. dem nicht weiter hinterfragungsbedürftigen Bewußtsein, ein Mann oder eine Frau zu sein. Ansätze dazu, dieses dimorphe Verhalten auf neuronaler Ebene anhand dimorpher Strukturen nachzuvollziehen, gelangen beispielsweise Raisman und Field (107) und Greenough (41). Fragen wir nun weiter nach den Ursachen dieser geschlechtsspezi-

fischen Unterschiede und argumentieren auf endokrinologischer Basis, so stellen wir fest, daß zwar der hormonelle Einfluß für die geschlechtsspezifische Gehirndifferenzierung von entscheidender Bedeutung ist, daß, aber eine analoge dimorphe hormonelle Bindung, Wirkung oder Enzyminduktion nicht beobachtet werden kann. Im Gegenteil: Die Verteilung hormonkonzentrierenden Zellen und ihre Bindungsaktivität unterscheiden sich bei männlichen und weiblichen Tieren nicht. Dies gilt sowohl für Östradiol, Testosteron wie Dihydrotestosteron (86). Ebenso wurde hinsichtlich der hormonellen Wirkung an Testosteron-sensitiven Neuronen bei der Ratte mit Östradiol genau derselbe Effekt erzielt wie mit Testosteron selbst (57). Dennoch bringt uns ein Kriterium der Ätiologie des geschlechtsspezifischen Verhaltens näher: der Zeitpunkt der hormonellen Exposition. Denn der hormonelle Einfluß in der für die jeweilige Spezies typischen "kritischen Periode" entscheidet in hohem Maß über das spätere Verhalten, so daß beispielsweise neonatal kastrierte männliche Ratten, deren Gehirn sich aufgrund der Testosterondeprivation weiblich differenzierte, auf Östrogen- wie Androgengaben in der Postpubertalzeit mit weiblichen Verhaltensweisen antworteten (36). Neben dem Zeitpunkt für die hormonelle Prägung ist auch die Art der hormonellen Wirkung in Relation zum Entwicklungsstadium entscheidend, also die schon oben erwähnte Balance zwischen Östrogen- und Androgeneinfluß: Ein

gutes Beispiel dafür mögen die Individuen mit testikulärer Feminisierung sein, die sowohl beim Menschen wie bei der Maus vorkommen und sich durch ein stark vermindertes Androgen-Rezeptor-Protein auszeichnen. Sie sind chromosomal und gonadal männlich, phänotypisch erscheinen sie jedoch rein weiblich, da - zumindest bei der Maus - das Testosteron aromatisierende Enzym wie die Konzentration der Östrogenrezeptoren der Norm entsprechen (146). Sie zeigen ausgeprägt weibliches Verhalten und die menschlichen Individuen besitzen eine rein weibliche psychosexuelle Identität (20). Dies mag als weiteres Beweismaterial dafür gelten, daß Östrogeneinfluß allein in der "kritischen Periode" keine Vermännlichung des Verhaltens bewirkt. Ähnlich muß eine hohe Androgenexposition in utero beim Menschen beurteilt werden, wie sie beispielsweise beim adrenogenitalen Syndrom vorkommt. Denn diese Mädchen stufen sich zwar oft selbst als "Lausbub" oder "Wildfang" (tomboys) ein, bestehen jedoch darauf, Mädchen zu sein (18, 19). Fragen wir uns nochmals, welche Steroideffekte eine geschlechtsspezifische Gehirndifferenzierung ausreichend oder zwingend erklären, so müssen wir feststellen, daß keine der oben aufgeführten Hormonwirkungen diese Bedingungen erfüllt. Greenough et al. (41) rechnen deswegen mit bis jetzt unbekannten Gegebenheiten, die die Neuronen befähigen, verhaltensmäßig unterschiedlich auf

Steroide zu reagieren. Oder anders ausgedrückt, Mc Ewen et al. (75) fragen nach den Ursachen des "developmental effect" der Steroide, dessen prägende Wirkung lebenslang fortbesteht, im Gegensatz zum hormonellen "activational effect", der sich innerhalb von Stunden beispielsweise durch Lordoseverhalten zu erkennen gibt. Thomas und Knight (121) vermuteten deswegen, daß die Kernrezeptoren der Östrogene heterogen sein könnten, wobei diejenigen mit der höchsten Affinität möglicherweise schon Östrogene gebunden haben, bevor die eigentliche Maskulinisierung in Gang kommt und somit in der Lage sind, die Aktivierung von relevanten Genen zu ermöglichen.

7. Die Rolle der psychosozialen Faktoren in der Pathogenese der Transsexualität

Bei der Frage nach der Ursache einer transsexuellen Entwicklung müssen zweifellos auch die psychosozialen Bedingungen erwogen werden, denen ein Individuum während seiner Entwicklung ausgesetzt ist: So z.B. zeigten groß angelegte Studien von Ellis (26) und Money, Hampson und Hampson (83) an Hermaphroditen und Pseudohermaphroditen, daß die Geschlechtsidentität in der Überwiegenden Mehrzahl der Fälle (Ellis: 79 %, Money: 95 %) der mehr oder weniger autoritativen Geschlechtszuweisung entsprach. Das heißt, die psychosoziale Prägung der Geschlechts-

identität dominierte in diesen Studien deutlich über die somatischen Geschlechtsdeterminanten wie Chromosomengeschlecht, Gonadenstruktur, Hormonverhältnisse, Genitalbefund und extragenitale Merkmale. Money und Hampson gingen dabei von der Existenz einer sensiblen Phase in der Entwicklung der Geschlechtsidentität aus, die zwischen dem 18. und 30. Lebensmonat liegen sollte.

Bei konsistentem Erziehungsstil sollte eine spätere Revision der Geschlechtsrolle fast unmöglich sein. Dieser wichtige Stellenwert psychosozialer Faktoren für die Entwicklung der Geschlechtsidentität ließ viele Autoren eine in der Familienstruktur oder der Eltern-Kind-Interaktion begründete Pathogenese der Transsexualität vermuten. Eicher und Herms (21) fanden beispielsweise in 16 von 20 Fällen transsexueller Entwicklung, daß eine gestörte Familienmatrix vorlag, wobei vornehmlich die Findung der kindlichen Geschlechtsidentität durch die Identifikation mit der Person desselben Geschlechts oder der Komplementierung mit der Person des anderen Geschlechts erschwert erschien. Denn als Grundbedingung einer normalen Familienstruktur sahen schon Parsons und Bales (1955) ein balanciertes Interaktionssystem komplementärer Geschlechtsrollen.

Eine nach diesen Gesichtspunkten asymmetrische Familienstruktur beschrieb Stoller (117) als wichtiges pathogenetisches Moment der männlichen Transsexualität. Der Vater beispielsweise mag durch Trennung von der Familie

oder durch Tod nicht mehr anwesend sein, oder er ist psychisch für seinen Sohn nicht verfügbar. Zum anderen fühlt sich die Mutter selbst in ihrer weiblichen Rolle verunsichert. Ihr Verhältnis zu Männern soll sich dabei durch eine "von Angst und Haß getönte Spannung" auszeichnen (zit. nach Ploeger, Flamm, 105). Diese Frauen sollen sich eigentlich keinem Geschlecht recht zugehörig fühlen, weswegen sie sich so wenig weiblich wie möglich geben und auch männliche Eigenschaften in ihrem Verhalten zeigen. Diese psychische "Bisexualität" hat auch Auswirkungen auf ihre heterosexuellen Partnerschaften. Sie zeichnen sich durch mangelnde Harmonie und affektive Resonanz der Partner aus. In ihrer Beziehung zu einem Sohn soll sich eine derartige psychische Strukturierung in drei verschiedenen Formen äußern können: einmal verkörpert die Mutter den Typ des "malicious male-hater", den unbarmherzig konkurrierenden Männerfeind, "der aus Neidgefühlen und Rachewünschen die Initiative in der gegengeschlechtlichen Beeinflussung des Kindes ergreift" (zit. nach Ploeger, Flamm, 105); das andere Mal ist sie der "succorer", der mit Beharrlichkeit und Wärme einer transsexuellen Entwicklung Vorschub leistet. Oder sie verkörpert den symbiotischen Frauentyp, der ängstlich-depressiv sich an den Knaben anklammert. Speziell dieser letzte Frauentyp soll häufig in der Anamnese von Transsexuellen angetroffen werden. In einer symbiotischen Beziehung zu ihrem Sohn sucht sie eine Befriedigung

ihrer Bedürfnisse nach Nähe und Anerkennung aber auch die ihrer "äußerst virulenten Männlichkeitsträume". Dabei wird die Mutter-Kind-Symbiose durch ein fast völliges Eingehen der Mutter auf die Wünsche des Kindes aufrechterhalten. Die Kleidung des Knaben wird in diesem Zusammenhang von der Mutter wie vom Kind als "die Haut" erlebt, "die das Kind bei der Mutter hält" (118).

Eine in diesem Zusammenhang interessante Publikation von Green und Stoller (39) soll hier kurz referriert werden. Es handelt sich um ein männliches und ein weibliches monozygoten Zwillingspaar, von denen jeweils ein Zwillingsgeschwister transsexuelle Tendenzen aufweist. Beide Paare sollen mit über 99 % Wahrscheinlichkeit monozygot sein, wobei ein Paar den männlichen Chromosomensatz (46, XY), das andere den weiblichen (46, XX) aufweist. Differenzen zwischen den beiden Jungen, die bei der Untersuchung 8 Jahre alt waren, fielen den Eltern bereits bei der Geburt auf. Der sich später weiblich entwickelnde Junge soll runder, hübscher und an-schmiegsamer gewesen sein als sein Bruder, der später den Vornamen seines Vaters erhielt. Ab ungefähr dem 4. Lebensmonat soll der sich später maskulin entwickelnde Junge mehr Aktivität gezeigt haben, wobei aber die ersten auffälligen Unterschiede erst mit ungefähr 4 Jahren sichtbar wurden. Eine entscheidende Wende in der

Entwicklung des feminineren der beiden Jungen brachte jedoch die Erkrankung an Tuberkulose im Alter von 3 Jahren. Für die zweieinhalb Jahre dauernde Behandlung war er fast ausschließlich der Obhut seiner Mutter unterstellt, während der Vater sich um den Bruder kümmerte. Auch später wurde seine Krankheit als Entschuldigung und Rechtfertigung seines "Andersseins" benutzt.

Das weibliche Zwillingspaar war bei der Untersuchung 24 Jahre alt. Eine der beiden Frauen gab sich völlig weiblich, wollte heiraten und 5 Kinder aufziehen, die andere fühlte sich als Mann und wollte sich einer Geschlechtsumwandlungsoperation unterziehen. Die letztere der beiden hatte, solange sie zurückdenken konnte, "männliche" Interessen und ihre Familie betrachtete sie immer mit gewissem Vergnügen als "den Jungen", was sich auch in einem männlichen Spitznamen ausdrückte. Beide Frauen schreiben ihre Geschlechtsidentität den verschiedenen Weisen zu, wie sie von Kindheit an behandelt wurden. So erhielt die eine beispielsweise ein Plüschtier zum Geschenk, die andere ein Jungenfahrrad mit der Begründung, dieses sei stabiler gebaut als ein Mädchenrad.

Obwohl die Autoren endokrine oder andere konstitutionelle Faktoren nicht ausschließen wollen, zeigen gerade diese beiden Fälle monozygoter Zwillinge die enorme Wichtig-

keit der Familiendynamik und spezieller Mutter-Kind-Interaktion für die Ausbildung der Geschlechtsidentität.

In einer anderen Untersuchung konnte Stoller und Baker (119) sogar zeigen, daß der Grad an physischer Nähe und "liebender Intimität" sowie die Dauer dieses Verhältnisses auch graduelle Unterschiede in der Ausbildung gegengeschlechtlichen Verhaltens zur Folge haben kann. Zwei andere Gesichtspunkte, die für die Pathogenese infantiler sexueller Deviationen, insbesondere auch für die der Transsexualität wichtig sein sollten, haben Litin, Griffin und Johnson (67) betont: Der in der elterlichen Ehe unbefriedigtere Partner bindet das Kind in symbiotische Weise an sich und benutzt diese Bindung zu realer inzestuöser Verführung. Dieser traumatisch erlebt Einbruch in die kindliche Psyche wird noch dadurch kompliziert, daß der Erwachsene dabei die "Sprache der Leidenschaft" spricht, das Kind aber erst die ihm angemessene "Sprache der Zärtlichkeit" versteht und so eine "Sprachverwirrung" zustande kommt (29). Litin, Griffin und Johnson weiteten diesen Begriff der Sprachverwirrung zwischen Eltern und Kind auf die Art und Weise der übermittelten Geschlechtszuweisung aus. Das Kind sieht sich mit widersprüchlichen, seine Geschlechtsidentität betreffenden Aussagen und Aufforderungen auf verbaler und extraverbaler Ebene konfrontiert.

Dieser als "double talk" bezeichnete Kommunikationsstil sowie die als Angriff und Verletzung erlebte Verführung kann vom Kind nur durch Unterwerfung bewältigt werden, wobei es sein Verhalten am falschen Vorbild ausrichtet (zit. nach Floeger, Flamm 106).

Eine Reihe von psychoanalytisch orientierten Beiträgen versuchte die Frage nach der Ätiologie von Transsexualität anhand von Einzeluntersuchungen zu erhellen. Hier soll versucht werden, die Gemeinsamkeit dieser Fälle herauszustellen:

Das Kind, das auf eine Liebesbeziehung zur Mutter angewiesen ist, aber in seinen Wünschen nach Zärtlichkeit hartnäckig abgewiesen wird - sei es aus Vernachlässigung durch eine junge, lebenshungrige Mutter (43) oder durch eine gefühlskalte und triebabwehrende Mutter (115) wird versuchen, dieses Defizit auf irgendeine Weise auszugleichen. Handelt es sich um ein Mädchen, kann ein Weg darin bestehen, durch Identifikation mit dem männlichen Geschlecht als Partner für die Mutter Bedeutung zu erlangen (115, 43). Dadurch wird das Mädchen zum Konkurrenten und Rivalen der männlichen Bezugsperson der Mutter, der einerseits als Nebenbuhler eifersüchtig gehaßt wird, andererseits aber auch als Liebesobjekt der Mutter bewundert wird. Im späteren Leben können verschiedene Faktoren die primär ergriffene männliche Geschlechtsidentität stabilisieren, wie z.B. die gesell-

schaftliche Abwertung der Hausfrauenrolle oder die Erfahrung, daß die Mutter sich eigentlich einen Sohn gewünscht habe (43); oder aber die biologischen Reifungsvorgänge in der Pubertät, die die gesamte Identität des Individuums bedrohen und dadurch eine um so stärkere männliche Fixierung hervorrufen (115). Die von der Mutter abgewiesenen zärtlichen Strebungen führen dann auch zu Substitutionsversuchen in lesbischen Beziehungen, in denen sich das Verhältnis des Mädchens zur Mutter wiederholen kann (115). Die lesbischen Tendenzen können noch dadurch verstärkt werden, daß das als tyrannisch und brutal erfahrene männliche Geschlecht als Liebespartner nicht mehr in Frage kommt (12).

Wir sehen, daß aus psychoanalytischer Sicht die Übergänge zwischen Homosexualität, Transvestizismus und Transsexualität durchaus fließend sein können, sodaß aus diesem Blickwinkel möglicherweise nur graduelle Unterschiede ein und derselben pathogenetisch bedeutsamen Objektbeziehung für die Ausprägung dieser verschiedenen psychosexuellen Konstellationen verantwortlich gemacht werden können. Wir dagegen sind der Ansicht, daß der Dreh- und Angelpunkt zum Verständnis der Transsexualität die Geschlechtsidentität ist, die bei diesem Krankheitsbild als dauerhaft und komplett transponiert angesehen werden muß. Im Gegensatz dazu liegt bei der Homosexua-

lität und dem Transvestizismus entweder eine partielle oder zeitlich begrenzte, passagere Transposition vor (23). Diese Geschlechtsidentität ist nach Stoller (116) definiert, als "das Gefühl des Wissens, zu welchem Geschlecht man gehört, d.h. das Bewußtsein 'Ich bin ein Mann' oder 'Ich bin eine Frau'". Die Faktoren, die Einfluß auf die Entstehung dieses Bildes haben, sind einmal die Anatomie und Physiologie der äußeren Genitalien, zum anderen Verhaltenseinflüsse von Eltern, Geschwistern und Gleichaltrigen, und als dritten Faktor benennt Stoller eine "biologische Kraft, die zwar vor der bewußten und vorbewußten Wahrnehmung verborgen ist, aber doch einiges von der Triebenergie für die Geschlechtsidentität zu stellen scheint."

8. Gibt es Hinweise für eine genetisch verifizierbare Grundlage der Transsexualität ?

Im Rahmen der Ätiologie-Diskussion der Transsexualität muß auch die Frage erörtert werden, ob nicht genetisch bedingte Ursachen der Transsexualität verifiziert werden können. Ploeger und Flamm (106) erwähnen, daß diverse Untersucher mit Hilfe von Schleimhautabstrichen und Blutausstrichen Kerngeschlechtsbestimmungen von Transvestiten und Transsexuellen durchführten und dabei keine Abnormitäten feststellen konnten (6, 120, 125). Darüberhinaus erstellten Hoenig und Torr (47) an 13 Trans-

sexuellen vollständige Chromosomenanalysen, ohne daß Anhaltspunkte für eine chromosomale Pathogenese gefunden werden konnte.

Allerdings wurden bisher über 20 Familien beschrieben, in denen auffällig viele homosexuelle, transvestitische und transsexuelle Entwicklungen auftraten (48, 109).

Mc Kee et al. (78) berichteten über eine Familie, in der neben einem transsexuellen Vetter zwei von biologisch männlichen Drillingsen transsexuell waren. Außerdem wurde von Markland (71) eine isoliert lebende Gemeinschaft von San Blas Cuna-Indianern aus Panama erwähnt, bei denen die Transsexualität mit der hohen Inzidenz von 1 %o bis 2 %o vorkommt. Dazu soll die Inzidenz von Albinismus 100-fach erhöht sein. Diese in der Literatur beschriebenen familiären Häufungen psychosexueller Fehlentwicklungen lassen durchaus die berechtigte Frage nach einem Erbfaktor der Transsexualität zu, auch wenn die bisherigen Methoden ihn noch nicht konkretisieren konnten.

Von Interesse ist auch die umgekehrte Fragestellung: Konditionieren chromosomale Aberrationen in manchen Fällen zu abnormem psychosexuellem Verhalten, in unserem Fall zu Transsexualität ?

Beim Turner-Syndrom (45, XO) und beim Mosaik-Syndromen wie 45, XO 46, XX handelt es sich um Personen von kleiner Körpergröße, fehlenden Gonaden und anderen kongenitalen Mißbildungen. Geistig sind sie häufig völlig gesund, jedoch wird oft eine stumpfe Emotionalität beob-

achtet. Ernsthafte Störungen der Geschlechtsidentität sind aber selten (26). Trotzdem wurden einige Fälle von Transsexualität beschrieben, die entweder beim reinen Turner-Syndrom (45, X0) oder beim X0/XX-Mosaik beobachtet wurden (27). Videla u. Prigoshin (123) stellten eine transsexuelle Entwicklung bei einer Patientin mit einem Mosaik von 80 % normalen und 20 % abweichenden Zellen fest. Diese Zellen hatten folgende Chromosomensätze: 4 % 47, XX+m, 6 % 45, X0, 10 % 46, X0+m. Das überzählige m-Chromosom zeigte keine Fluoreszenz.

James, Orwin und Davies (55) beschrieben einen Fall von Transsexualität bei einer Frau mit X0/XX-Mosaik. Die anatomisch völlig normale Frau hatte zu 40 % 45, X0 und zu 60 % 46, XX Zellen. 12 % der Zellen waren chromatin-positiv. Sie zeigte keinerlei Anzeichen einer Psychose. Ob das Zusammentreffen von Transsexualität und Turner-syndrom in einigen wenigen Fällen rein zufälliger Natur ist oder die chromosomale Aberration in der einen oder anderen Weise die Grundlage dazu bildet, kann im Augenblick noch nicht entschieden werden.

Das XYY-Syndrom ist vor allem ausgezeichnet durch sein hohes Maß an Impulsivität, nicht nur im aggressiven Bereich. "Ein verspätetes Erreichen der Erwachsenenreife mit Persistenz von juvenilem Verhalten" soll ein häufig anzutreffendes Charakteristikum dieser Personen sein. Ob Bisexualität gehäuft vorkommt, wird noch diskutiert (85). Ein Fall von Transsexualität wurde von Wagner (140) beschrieben.

Das Klinefelter-Syndrom mit dem Karyotyp 47, XXY ist charakterisiert durch Gynäkomastie, Degeneration der tubuli seminiferi, Azöo- oder Oligospermie und einer erhöhten Gonadotropin-Excretionsrate bei erwachsenen Männern (58). 40 - 75 % der betroffenen Personen sollen chromatinpositiv sein (46). Man trifft auch häufig eine geistige Minderentwicklung sowie Verhaltensstörungen und eine Reihe psychiatrischer Erkrankungen an (20). Eine Reihe von Autoren beschrieben die gleichzeitige Manifestation von Transsexualismus und Klinefelter-Syndrom (3, 82, 104, 142). In der Studie von Money und Pollitt (84) wurden 14 Personen mit Klinefelter-Syndrom, die entweder chromatinpositiv waren oder den Genotyp 47, XXY hatten, mit einer Gruppe von 11 Personen verglichen, die entweder transvestitisches oder transsexuelles Verhalten aufwiesen und chromatinnegativ waren oder den Chromosomensatz 46, XY hatten. Die Kriterien der Untersucher waren, neben den cytogenetischen Daten, das sexuelle Verhalten und die auf Sexualität bezogenen Phantasien und Träume der Probanden. Dazu kam noch eine dritte Gruppe, die 2 Personen umfaßte, die einerseits genotypisch den Klinefelter-Patienten zuzurechnen ist, andererseits aber auch transsexuelles Verhalten aufwies. Die Fragestellung der Untersucher lautete nun, welche Rolle die chromosomale Aberration des Klinefelter-Syndroms in der Genese der Transsexualität spielen

könnte: Von den insgesamt 16 Klinefelter-Patienten zeigten 2 Personen transsexuelles Verhalten. Dieses Ergebnis muß als statistisch nicht signifikant angesehen werden und könnte somit auch zufälliger Natur sein. Allerdings wurden bei dreien dieser Klinefelter-Patienten ebenfalls psychosexuelle Differenzierungsstörungen beobachtet, nämlich in 2 Fällen Homosexualität und einmal Pyromanie. Dies wurde als Hinweis dafür gedeutet, daß in gewissen Fällen das Klinefelter-Syndrom eine Disposition zu sexuell deviantem Verhalten darstellt, wobei die Art der Perversionen allerdings nicht signifikant verschieden sein soll von der, die auch bei anderen intersexuellen Patienten beobachtet wird (16).

Walter und Bräutigam (142), die als erste einen Fall von Koinzidenz von Klinefelter-Syndromen und Transsexualität publizierten, waren der Ansicht, daß die auffällige Ambivalenz der sekundären Geschlechtsmerkmale zu einer emotionalen Verunsicherung der Betroffenen führt, die außerdem noch durch das begleitende endokrine Psychosyndrom kompliziert wird. Dies mag dann zu Störungen in der Ausbildung der Geschlechtsidentität und zu einer Verunsicherung des männlichen Geschlechtsrollenverhaltens führen.

Kehren wir zu unserer Ausgangsfrage nach den genetischen Grundlagen der Transsexualität zurück, so müssen wir

feststellen, daß zwar vereinzelt ein gehäuftes Vorkommen dieser seelischen Entwicklungsstörung beobachtet wurde, was auf eine genetische Determination hindeutet, daß aber andererseits genetische Analysen den verantwortlichen Faktor bis heute nicht verifizieren konnten. Außerdem kann man aufgrund des vorliegenden Untersuchungsmaterials nicht davon ausgehen, daß eine bestimmte numerische Aberration des Geschlechtschromosomensatzes zur Transsexualität disponiert.

9. Die Rolle des H-Y Antigens in der multifaktoriellen Pathogenese der Transsexualität

Bei der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung des H-Y Status an 22 Transsexuellen wurde in 17 Fällen eine Umkehr des erwarteten H-Y Status nachgewiesen. 2 Fälle waren intermediär (d.h. schwach positiv) und bei 3 Fällen entsprach der H-Y Status dem chromosomalen und gonadalen Geschlecht, d.h. es lag keine Umkehr des H-Y Status vor.

Von den beiden H-Y positiven Mann-zu-Frau-Transsexuellen hatte der eine Patient (Nr. 5,1) eine durch die biographische Anamnese belegte Transvestitenvergangenheit, sodaß allein aus diesem Grund nicht davon ausgegangen werden kann, daß es sich um einen "genuinen" Transsexuellen handelt. Darüberhinaus mögen das Fehlen einer weiblichen Bezugsperson in der Kindheit und eine unvoll-

ständige Familienmatrix (21) als weitere pathogenetische Faktoren in diese transsexuelle Entwicklungsstörung mit eingehen. Der zweite H-Y positive männliche Transsexuelle ist ein ehemals verheirateter Mann, der nach der Trennung von seiner Frau die eigenen 3 Kinder allein aufzog und dadurch über die Mutterrolle langsam in die Rolle als Frau hineinwuchs und sich schließlich im Alter von 57 Jahren operieren ließ.

Bei der unter der Nummer 5,1 aufgeführten, H-Y negativen und körperlich weiblichen Patientin mit transsexueller Problematik erscheint die Diagnose der Transsexualität noch nicht hinreichend erhärtet.

Während wir anhand unserer Fälle nachvollziehen konnten, daß für die Entstehung einer transsexuellen Problematik psychosoziale Faktoren ausschlaggebend sein können und neben der Umkehr des H-Y Status pathogenetisch in Erwägung gezogen werden müssen, erscheint es uns nicht möglich, anhand unseres Patientengutes einen Anhalt für oder gegen die Hypothese einer hormonell induzierten, fehlerhaften Gehirndifferenzierung zu finden. Aus diesem Grund soll hier eine Studie (41) vorgestellt werden, die für sich in Anspruch nimmt, das erste eindeutige Beispiel einer direkten Korrelation von geschlechtsspezifischer hormoneller Gehirndifferenzierung und geschlechtsspezifischem Verhalten dokumentiert zu haben:

Dabei wurde wiederum auf den Gesang der Zebrafinken zurückgegriffen, als Modell einer geschlechtsspezifischen Differenzierung des Vertebratenhirns, sowie als Modell für erlernte komplexe motorische Fähigkeiten (93).

Diejenigen Zebrafinken nämlich, die als Küken mit 17-Beta-Östradiol behandelt wurden, zeigten eine rund 5-fache Größenzunahme des Nucleus robustus archistriatalis (RA). Dagegen antworteten andere Nuclei des Gehirns ebenso auf Dehydrotestosteron mit einer Größenzunahme - selbst bei erwachsenen Weibchen mit intakten Gonaden. Allerdings wurde weder bei den mit E₂ noch mit DHT behandelten Weibchen später der Gesang des Finkenmännchens beobachtet. Da nun aus früheren Studien (2) bekannt ist, daß der Gesang androgenabhängig ist, wurde den so vorbehandelten Tieren außerdem Testosteron oder DHT appliziert. Daraufhin registrierte man das erstaunliche Faktum, daß sowohl Testosteron wie DHT bei den E₂-Weibchen den männlichen Gesang zu aktivieren vermochten. Dagegen fand man kein einziges DHT-Weibchen, das nach Androgenimplantaten sang. Dieser Androgen induzierte Gesang der E₂-Weibchen manifestierte sich im Zusammenhang mit einer zweiten Phase von Androgenabhängiger morphologischer Differenzierung des RA und HVc (nucleus hyperstriatum ventrale), die sich in einer, den männlichen Kontrollen entsprechenden, dramatischen

Volumenzunahme des HVc und RA ausdrückte. Diese Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß frühe Östrogenexposition "die Effektivität des Androgenrezeptorsystems moduliert" und daß genau dieser Prozeß entscheidend ist für die Entwicklung des Gesangssystems und des Werbeverhaltens der Zebrafinken.

Sollte nun doch ein, den entsprechenden ontogenetischen Entwicklungsstadien adäquater hormoneller Einfluß die notwendige oder ausreichende Bedingung dafür sein, die geschlechtsspezifische Differenzierung des Vertebratenhirns zu erklären ?

Dazu sollten wir uns Folgendes in Erinnerung rufen:

Müller, Zenzes und Wolf (88) gelang es, wie oben referiert, bei Hähnen durch Östrogengabe während der Embryonalzeit das dem H-Y Antigen entsprechende H-W Antigen und damit einen Ovotestis zu induzieren. Das Östrogen erwies sich somit als fähiger Induktor im Regulationssystem des H-W Antigens. Unsere Annahme geht nun dahin, daß die obigen Untersuchungsergebnisse nicht auf die hormonelle Wirkung per se zurückzuführen sind, sondern entscheidend mitgetragen werden von der Induktion eines, dem H-Y Antigen entsprechenden Antigens. Die Sachlage kompliziert sich nur insofern, als der weibliche Vogel dem heterogametischen Geschlecht angehört und damit H-Y positiv ist. Bei dem von uns geforderten, funktionell komplementär wirkenden Antigen könnte es sich beispiels-

weise um das schon mehrfach postulierte H-X Antigen (45, 89) oder das "Ovar induzierende Molekül" Wachtels (139) handeln. Der Vogel erscheint uns darüberhinaus ein eindrucksvolles Beispiel dafür abzugeben, auf welche Weise sich die geschlechtsspezifische Gonaden- und Gehirndifferenzierung beim Vertebraten vollzieht. Denn der Vogel, der während seiner Embryonalentwicklung ja nicht den mütterlichen hormonellen Einflüssen ausgesetzt ist wie das Säugetier, kann es sich leisten, diejenigen Regulationsmechanismen zu entbehren, die ein Säugetier benötigt, um sich nicht entgegen seinem chromosomalen Geschlecht zu differenzieren.

Spekulativ könnten wir demnach formulieren, daß bei phylogenetisch niedrigeren Vertebraten das Östrogen einen allgemeinen Induktor der für die Geschlechtsdifferenzierung notwendigen Antigene darstellt. Gleichzeitig würden wir allerdings erwarten, falls unsere Vorstellungen richtig sind, daß ein ähnliches Experiment wie das von Gurney und Konishi (42) beschriebene, bei Säugetieren keine vergleichbare, das Geschlechtsverhalten prägende Differenzierung des Gehirns ergäbe - obwohl es ja auch beim Säugetier Hinweise gibt, daß eine frühe, dem Androgeneinfluß vorausgehende Östrogenbindung für eine normale geschlechtsspezifische Gehirndifferenzierung nötig ist (vgl. Vito et al., (124), Thomas, Knight (121)).

Dieses spekulative Modell impliziert jedoch weitreichende und über die bisherigen Vorstellungen hinausgehende Forderungen bezüglich der Funktion des H-Y Antigens: Das H-Y Antigen wäre somit nicht nur der entscheidende Faktor, der in der Embryogenese die Induktion der Testes bewirkt (beweisende Experimente wurden z.B. von Zenzes et al. (150), Nagai et al. (91) durchgeführt, siehe oben), sondern das gleiche H-Y Molekül soll nach unseren Vorstellungen auch die notwendige und ausreichende Bedingung dafür sein, eine geschlechtsspezifische Gehirndifferenzierung zu bewirken und möglicherweise auch einige geschlechtsabhängige somatische Faktoren entscheidend zu beeinflussen.

Der ausschlaggebende Grund für diesbezügliche Vorstellungen sind unsere Ergebnisse an Transsexuellen, deren Geschlechtsidentität und Selbstverständnis sowie deren H-Y Status im Widerspruch stehen zu ihrem Phänotyp und gonadalen Geschlecht. Außerdem erscheint uns die Tatsache an sich hinterfragungsbedürftig, daß derjenige Faktor, der in der Embryogenese die Induktion eines Organs, in unserem Falle die des Hodens bewirkt, zeit- lebens in allen Geweben dieses Individuums nachweisbar ist. Dazu kommt noch, daß das Antigen zur Ausübung dieser einzigen Funktion zwei verschiedene Rezeptoren, nämlich die gonadenspezifischen und die "unspezifischen" somatischen benötigen soll. Wachtel (139) ist der

Ansicht, daß das ubiquitäre Vorhandensein des H-Y Antigens beim männlichen Individuum dazu dient, die regulatorischen Einflüsse, die die Gonaden betreffen könnten, auszuschalten oder zu kompensieren. Derartige Einflüsse könnten beispielsweise die Steroidhormone ausüben, wie es ja bei primitiveren Vertebraten bereits nachgewiesen wurde (88).

Im Gegensatz dazu sind wir der Ansicht, daß das H-Y Antigen im extragonadalen Gewebe aus dem Grund gebunden vorliegt, weil es dort eine spezifische Funktion ausübt, die wahrscheinlich ganz anders geartet ist, als die an den Gonaden. Die beiden verschiedenen Rezeptortypen, die zur Bindung des H-Y Antigens zur Verfügung stehen, erscheinen uns als weitere Bestätigung unserer Hypothese.

Die für uns bedeutsamen H-Y Rezeptoren sind die sog. "unspezifischen", auf allen Geweben des männlichen Körpers nachweisbaren Beta-2-m-HLA Rezeptoren. Wie schon an anderer Stelle berichtet, beeinflussen HLA-abhängige Gene die Ausprägung des H-Y Antigens, die sich im Ausmaß der Antigenizität des H-Y Moleküls zu erkennen gibt (63). Auch auf die Gewebsabhängigkeit dieses Effektes wurde bereits hingewiesen.

In ähnlicher Weise wie der HLA-Komplex Einfluß nimmt auf den Grad der H-Y Expression, wurden auch signifikante, HLA-abhängige Gewichts- und Größenunterschiede an Orga-

nen dokumentiert, die als Zielorgane von Androgenen gelten, wie Vesicula seminalis und Testes sowie Lymphknoten und Thymus (51). Die Untersucher erhielten ihre Ergebnisse anhand von Experimenten mit inzüchtigen Mäusestämmen, die sich nur im H-2 Locus unterschieden. Überraschenderweise fand man aber nicht nur H-2 typische und stammspezifische Unterschiede der untersuchten Organe, sondern ein bestimmtes H-2 Allel konnte beispielsweise ein hohes Gewicht der Testes determinieren, andererseits aber ebenso ein relativ niedriges der Vesicula seminalis. Am Rande sei bemerkt, daß ja auch ähnliche Gewebs- und H-2 spezifischen Unterschiede in Bezug auf den antigenen Charakter des H-Y Antigens nachgewiesen wurden (63). Im allgemeinen muß man also davon ausgehen, daß HLA-abhängige Züge quantitativen Charakter besitzen, der seinen Grund in verschiedenen Ursachen haben könnte: einmal kommt der pleiotrope Effekt eines einzelnen Gens in Betracht oder ein System von multiplen Feed-backs, oder aber man folgt der Hypothese der Autoren, die in der den H-2 Komplex determinierenden Genregion ein Regulatorgen vermuten, das die Androgenutilisation organspezifisch steuert. Sie nennen dieses Regulatorgen "Hormone metabolis-lh" (Hom-1) und lokalisieren es in enger Verbindung zur H-2K Region (eben dort, wo Kralova und Démant (63) die Gene für die Membranrezeptoren des H-Y Antigens vermuteten). Mickova und Ivanyi (80) be-

zeichneten diesen Zusammenhang als vom H-2 Genkomplex beeinflusste spezifische Sensitivität der Erfolgsorgane gegenüber der Aktion der Androgene.

Über die H-2-abhängigen und Androgen-gesteuerten Größenunterschiede einzelner Organe hinaus gibt es Hinweise dafür, daß die Höhe des Plasmatestosteronspiegels selbst oder zumindest einige Schritte in der Produktion des Testosterons der Kontrolle des H-2 Komplexes unterliegen (52). Sollte dieses Ergebnis sich weiterhin als richtig erweisen, so liegt es nahe, mit Ivanyi und Forejt (53) zu folgen, daß alle Regulationssysteme des Genoms der Maus, die Testosteron als gemeinsamen Induktor benötigen, somit auch alle unter dem Einfluß des H-2 Komplexes stehen.

In unserem Falle würde dies bedeuten, daß auch die geschlechtsspezifische Gehirndifferenzierung, soweit sie hormonabhängig ist, dem Einfluß und der Kontrolle des MHC unterliegen müssen.

Versuchten wir bisher, den Zusammenhang von Androgen-abhängigen Geweben und MHC zu dokumentieren, so soll hier ein geschlechtsspezifisches Verhalten vorgestellt werden, das ebenfalls MHC-abhängig ist: Yamazaki et al. (148) beobachteten nämlich, daß männliche Mäuse, die bezüglich des H-2 Komplexes homozygot waren, mehr von denjenigen Weibchen als Geschlechtspartnerinnen angezogen wurden, deren H-2 Komplex heterozygot war, da

scheinbar die Erreichung des heterozygoten Zustandes im H-2-Komplex dem Individuum Selektionsvorteile verschafft. Der Stimulus, der vom Männchen eines bestimmten H-2 Typs ausgesendet wird, nimmt das Weibchen wahrscheinlich als sensorischen Reiz wahr, wobei ein olfaktorischer Stimulus am ehesten in Frage kommt. Ebenso scheinen auch die Weibchen eine H-2 abhängige Substanz zu sezernieren, da genetisch identische Männchen zwischen Weibchen verschiedener H-2 Typen unterscheiden können. Eine weitere bemerkenswerte Tatsache wurde in diesem Zusammenhang beobachtet, daß nämlich die Männchen bei der Wahl späterer Geschlechtspartnerinnen immer wieder Weibchen desselben H-2 Typs bevorzugten, was einen Lerneffekt oder "Gedächtnisfaktor" vermuten ließ - auf immunologischer Basis oder eventuell sogar in Verbindung mit dem neurologischen Gedächtnis. Das naheliegendste Modell für eine H-2 abhängige Wahl des Geschlechtspartners bei der Maus könnte man sich somit am ehesten so vorstellen, daß zwei Gene in der H-2 Region existieren, die einerseits für das Signal codieren, andererseits für einen Rezeptor.

Wenn wir uns in diesem Zusammenhang erinnern, daß die motorischen Kerne des N. hypoglossus, der das Gesangsorgan der Zebrafinken innerviert, Androgenrezeptoren enthalten - ebenso wie das auditive Projektionsareal der Kröte (siehe Mc Ewen (77)), so wäre es aus unserer Sicht

nicht erstaunlich, wenn auch das olfaktorische Projektionsareal der männlichen Maus Androgenrezeptoren enthielte.

Wir sind der Ansicht - sei sie bislang auch nur hypothetisch - daß all diejenigen Züge des männlichen Individuums, die die geschlechtliche Dimorphität bewirken und androgenabhängig sind, gesteuert werden durch das H-Y Antigen im Weg über den MHC, der dem H-Y Molekül ja als Rezeptor dient. Dadurch ergibt sich ein Regulationssystem mit den einzelnen Komponenten H-Y Antigen - Testosteron - MHC, die in noch ungeklärter Weise zusammenwirken, um den männlichen Phänotyp samt seinen typischen Verhaltensweisen und - beim Menschen - seiner Identität als Mann zu bewirken. Fehlt eine dieser Komponenten in diesem System wie z.B. Testosteron bei testikulär feminisierten Individuen durch den Mangel an geeigneten Rezeptoren, so resultiert statt einer körperlich und seelisch männlichen Differenzierung die Entwicklung eines weiblichen Phänotyps.

Wenn wir dieses hypothetische Modell in Zusammenhang bringen mit unserer Frage nach den Ursachen der Transsexualität, so könnte sich folgendes Bild ergeben:

Der zweifellos auffälligste und das Krankheitsbild der Transsexualität prägende Zug ist die totale und dauerhafte Transposition der Geschlechtsidentität, die bei dem genuine Transsexuellen verknüpft ist mit einem, dem

gonadalen Geschlecht widersprechenden H-Y Status. In der Frage der Mann-zu-Frau Transsexualität würde dies bedeuten: in dem von uns postulierten Regulationssystem fehlt aus unbekannten Gründen ein entscheidender Faktor, nämlich das H-Y Antigen, sodaß die daraus resultierende weibliche Differenzierung spezifischer Hirnareale psychisch die Ausbildung einer weiblichen Identität bewirkt. Bei den H-Y positiven Frau-zu-Mann Transsexuellen ist möglicherweise physiologischerweise in der "kritischen Periode" vorhandene Testosteronspiegel ausreichend, um innerhalb dieses Regulationssystems eine männliche Identität zu bewirken.

Darüberhinaus stellten wir ja bei einigen transsexuellen Personen fest, daß über die diskordante Geschlechtsidentität hinaus noch weitere somatische Züge des anderen Geschlechts vorhanden waren: so z.B. die oben beschriebene Ausbildung eines weiblichen Kehlkopfes und weiblicher Stimme bei dem 29-jährigen männlichen Transsexuellen. Ein ähnlicher Fall wurde bereits von Erbstein (28) beschrieben, der eine Sopranstimme bei einem Mann, der nach heutigen Kriterien als transsexuell einzustufen wäre, als "seltenen Fall von Androgynie" beschrieb.

Loewit (68) beschrieb männliche Transsexuelle, deren hypothalamische hormonelle Regulation sich in dem weiblichen Prinzip des positiven Feed-backs manifestierte und Benjamin (5) erhob den Befund von mäßiggradigem Hypogonadismus bei 28 Transsexuellen beiderlei Ge-

schlechts. Außerdem fand Fulmer (34) bei neun weiblichen Transsexuellen erhöhte Plasamtestosteronspiegel, die mit mäßiggradigem Hirsutismus verbunden waren. Dagegen wiesen Starka et al. (114) bei 16 männlichen Transsexuellen einen signifikant erniedrigten Plasmatestosteronspiegel nach. Letztere Ergebnisse wären somit konkordant mit denen von Ivanyi et al. (52), die davon ausgehen, daß die Höhe des Plasmatestosteronspiegels der Kontrolle des MHC unterliegen.

All diese zusätzlichen Ergebnisse, die an transsexuellen Personen beobachtet wurden, fügen sich ebenfalls in den von uns angenommenen Regulationsmechanismus ein.

Allerdings müssen wir uns hier die Frage stellen, warum nicht alle Transsexuellen in sämtlichen geschlechtlich dimorphen Zügen von ihrem gonadalen und chromosomalen Geschlecht abweichen. Am ehesten erscheint uns dabei die Möglichkeit zuzutreffen, daß dies MHC-bedingt ist. Denn der MHC besitzt ja offensichtlich die Fähigkeit, an verschiedenen Organen sowohl die Ausprägung des H-Y Antigens wie den Androgeneinfluß zu modulieren. Ebenfalls muß eine multigenetische Kontrolle der jeweiligen Organdifferenzierung in Erwägung gezogen werden (siehe Ivanyi, Forejt (53)).

Nach all dem Gesagten sind wir allerdings durchaus der Auffassung, daß das von uns gemeinte MHC-gebundene H-Y Antigen identisch ist mit dem Hoden-induzierenden

Faktor. Dies wurde ja bereits von Nagai et al (91) gezeigt, indem sie erreichten, daß eine undifferenzierte Gonadenanlage eines xx-Rinderembryos in einen Hoden transformiert wurde und zwar durch ein H-Y Antigen, das aus extragonadalem Gewebe gewonnen wurde. Die unterschiedliche Art der Wirkung ist nach unserer Ansicht am ehesten auf die Verschiedenheit der Regulationssysteme zurückzuführen, denen das H-Y Antigen zu unterliegen scheint. Ohno (97) z.B. sieht es als allgemein gegeben an, daß Schritte in der Evolution der Vertebraten häufiger dadurch zustande kommen, daß die Regulation von schon vorher existierenden Genen Veränderungen unterliegen, als daß neue Strukturgene entstehen.

Die Annahme von prinzipiell verschiedenen Regulationsmechanismen, denen das H-Y Strukturgen bzw. -gene unterliegen, ermöglichen uns auch ein weitergehendes Verständnis des Phänomens der Transsexualität: Die beiden Regulationsmechanismen, die normalerweise eng miteinander verknüpft sind, haben aus unbekannten Gründen die Verbindung untereinander verloren, so daß uns die Transsexualität als pathologische Dissoziation von prinzipiell normalen Entwicklungsprozessen erscheint. Der Psychiater Kockott (60) beurteilt das Problem der Transsexualität auf anderer Ebene wohl ähnlich, da er die Transsexualität nicht als sexuelle Deviation einstuft, sondern als ein Auseinanderklaffen von psychischer und körperlicher Geschlechtsidentität.

Allerdings ist es unter diesen Voraussetzungen wahrscheinlich, daß das H-Y Strukturgen auf einem Autosom lokalisiert ist (siehe Müller et al. (88)). Kralova und Démant (63) meinen sogar, daß sich das H-Y Strukturgen nahe den Genen des MHC befindet und normalerweise durch den Einfluß des Y-Chromosoms aktiviert wird, möglicherweise vermittelt über ein anderes autosomales Gen, nämlich das Sxr-Gen.

Daß eine derartige Dissoziation von gondalem Geschlecht und geschlechtsspezifischem Verhalten auch in der Tierwelt beobachtet wurde, zeigt eine Untersuchung von Dominey (17), der bei einer großen Anzahl von männlichen Sonnenfischen ein lebenslanges und vollständig ausgeprägtes weibliches Mimikryverhalten beobachtete. Diese Männchen erreichten durch ihr Verhalten, das exakt dem der weiblichen Tiere glich, einerseits, daß sie nicht das aggressive Verhalten anderer Männchen provozierten, andererseits, daß sie ebenso wie die Weibchen in die typischen Werbespiele einbezogen wurden. Der Grund, warum diese Art von geschlechtlichem Dimorphismus bei diesen Fischen so häufig beobachtet wird, liegt höchstwahrscheinlich darin, daß es diesen Mimikryweibchen gelingt, sich ungestört zu einem laichenden Paar zu gesellen, um auf diese Art die Eier eines echten Weibchens zu befruchten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Elf 46,XY Mann-zu-Frau-Transsexuelle und elf 46,XX Frau-zu-Mann-Transsexuelle wurden auf das H-Y Antigen hin untersucht. Acht der Mann-zu-Frau-Transsexuellen waren H-Y negativ, einer schwach positiv und zwei H-Y positiv. Von den Frau-zu-Mann-Transsexuellen waren 9 H-Y positiv, einer schwach positiv und einer H-Y negativ.

Die Umkehr des erwarteten H-Y Status bei der Transsexualität veranlaßte uns, die Frage der Funktion des H-Y Antigens in der geschlechtlichen Entwicklung zu diskutieren. Dabei wurde einerseits die Rolle des H-Y Antigens als Faktor in der somatischen Geschlechtsdifferenzierung dargestellt. Im Rahmen der Ätiologiediskussion wurde andererseits die mögliche Rolle des H-Y Antigens im psychosexuellen Differenzierungsprozeß erwogen.

Außerdem wurden die für das Krankheitsbild der Transsexualität bedeutsamen hormonellen, genetischen und psychosozialen Einflüsse diskutiert. Anschließend wurde der Versuch unternommen, innerhalb dieses multifaktoriellen pathogenetischen Prozesses die Rolle des H-Y Antigens zu definieren.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. The American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual, 3rd. Edition, Washington D.C. (1979)
2. Arnold, A.P., Saltiel, A.: Sexual Difference in Pattern of Hormone Accumulation in the Brain of a Songbird.
Science 205, 702 (1979)
3. Baker, H.J., Stoller, R.J.: Can a biological force contribute to gender identity ?
Amer. Journ. Psychiat. 124, 1653 (1968)
4. Barley, J., Ginsburg, M., Greenstein, B.D., Mac Lusk, N.J., Thomas, P.J.: A receptor mediated sexual differentiation.
Nature 252, 259 (1974)
5. Benjamin, H.: Transvestism and Transsexualism.
Int. J. Sexol. 7, 1. (1953)
6. Benjamin, H.: Clinical aspects of transsexualism in the male and female.
Amer. J. Psychother. 18, 458 (1964)
7. Bennett, D., Boyse, E.A., Lyon, M.F., Mathieson, B.J., Scheid, M., Yanagisawa, K.: Expression of H-Y (male) antigen in phenotypically female Tfm/Y mice.
Nature 257, 236 (1975)
8. Bennett, D., Mathieson, B.J., Scheid, M., Yanagisawa, K., Boyse, E.A., Wachtel, S.S., Cattanaach, B.M.: Serological evidence for H-Y antigen in Scr, xx Sex-reversed phenotypic males.
9. Beutler, B., Nagai, Y., Ohno, S., Klein, G., Shapiro, J.: The HLA dependent expression of testis-organizing H-Y antigen by human male cells.
Cell 13, 509 (1978)

10. Blankenhorn, E.P., Cecka, M., Götze, D., Hood, L.:
Partial N-Terminal Amino-Acid Sequence of Rat Trans-
plantation Antigens.
Nature 274, 90 (1978)
11. Bunker, M. C.: Y-chromosome loss in transplanted
testicular teratomas of mice.
Can. J. Genet. Cytol. 8, 312 (1966)
12. Burchard, J.M.: Struktur und Soziologie des Trans-
vestizismus und Transsexualismus.
Beiträge zur Sexualforschung. Bd. 21. Enke, Stutt-
gart (1961)
13. Cattanach, B.M., Pollard, C.E., Hawkes, S.G.: Sex-
reversed mice: XX and XO males.
Cytogenetics 10, 318 (1971)
14. de la Chapelle, A., Koo, G.C., Wachtel, S.S.:
Recessive Sex-determining genes in human XX male
syndrome.
Cell 15, 837 (1978)
15. Christensen, L.W., Clemens, L.G.: Blockade of testo-
sterone-induced mounting behaviour in the male rat
with intracranial application of the aromatization
inhibitor, androst - 1,4,6 - triene - 3, 17 - dione.
Endocrinology 97, 1545 (1975)
16. Davidson, P.W.: Transsexualism in Klinefelter's
Syndrome.
Psychosomatics 7, 94 (1966)
17. Dominey, W.J.: Female mimicry in male bluegill
sunfish - genetic polymorphism ?
Nature 284, 546 (1980)
18. Ehrhardt, A.A., Money, J.: Progestin-induced
hermaphroditism: IQ and psychosexual identity in a
study of ten girls.
Journ. Sex Res. 3, 83 (1967)
19. Ehrhardt, A.A., Epstein, R., Money, J.: Fetal andro-
gens and female gender identity in the early-treated
adreno-genital syndrome.
Johns Hopkins Med. Journal 122, 160 (1968)

20. Eicher, W.: Geschlechtsidentität und psychosoziale Aspekte bei fehlerhafter Geschlechtsentwicklung. Gynäkologe 9, 39 (1976)
21. Eicher, W., Herms, V.: Geschlechtsidentität bei Transsexuellen. In: Praktische Sexualmedizin, Vogt, H.-J., Eicher, W. (Hrsg.), S. 35 - 45, Wiesbaden, Medical Tribune (1977)
22. Eicher, W., Spoljar, M., Cleve, H., Murken, J.-D., Richter, K., Stengel-Rutkowski, S.: H-Y Antigen in Trans-Sexuality. Lancet, Nov. 24th, 1137 (1979)
23. Eicher, W., Schmid-Tannwald, J.: Intersexualität und Transsexualismus. In: Sexualmedizin in der Praxis, herausgegeben von W. Eicher, S. 203 - 250, Stuttgart, New York, G. Fischer-Verlag, 1980
24. Eicher, W., Spoljar, M., Richter, K., Cleve, H., Murken, J.-D., Stengel-Rutkowski, S., Steindl, E.: Transsexualität und H-Y Antigen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 40, 529 (1980)
25. Eichwald, E.J., Silmser, C.R.: Communication. Transplant. Bull. 2, 148 (1955)
26. Ellis, A.: The sexual psychology of human hermaphrodites. Psychosom. Med. 7, 108 (1945)
27. Emde Boas, C. van: Diskussionsbemerkungen auf dem 2. Annual Meeting der International Academy of Sex Research, Hamburg (1976)
28. Erbstein, M.S.: Ein seltener Fall von Androgynie. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 62, 783 (1928)
29. Ferenczi, S.: Sprachverwirrung zwischen dem Erwachsenen und dem Kind (Die Sprache der Zärtlichkeit und der Leidenschaft). Int. Zschr. Psychoanal. 19, 5 (1933)

30. Fergusson-Smith, M.A.: X-Y chromosome interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome.
The Lancet 2, 475 (1966)
31. Flaherty, L., Zimmerman, D., Wachtel, S.S.: H-Y antigen: cell surface mapping and testosterone-induced supramolecular repatterning.
J. Exp. Med. 150, 1020 (1979)
32. Ford, C.E.: Cytogenetics and sex determination in man and mammals.
J. Biosoc. Sci. (Suppl. 2) 7 (1970)
33. Fregda, K., Gropp, A., Winking, H., Frank, F.: Fertile XX- and XY-type females in the wood lemming (*Myopus schisticolor*).
Nature 261, 255 (1976)
34. Fulmur, G.P.: Testosterone levels and female-to-male transsexualism.
Arch. Sex. Behav. 2, No. 4, 399 (1973)
35. Gilmour, D.G.: Histocompatibility antigen in the heterogametic sex in the chicken.
Transplantation 5, 699 (1967)
36. Götz, F., Hinz, G., Rohde, W., Stahl, F., Dörner, G.: Hormonal Steroids, Neurotransmitters and Sexual Differentiation of the Brain.
J. Steroid Biochemistry 11, 557 (1979)
37. Goldberg, E.H., Boyse, E.A., Bennett, D., Scheid, M., Carswell, E.A.: Serological demonstration of H-Y (male) antigen on mouse sperm.
Nature 232, 478 (1971)
38. Goy, R.W., Bridson, W.E., Young, W.C.: The maximally effective period for behavioral and genital modification of female guinea pigs treated prenatally with testosterone propionate.
Anat. Rec. 139, 223 (1961)
39. Green, R., Stoller, J.: Two Monozygotic (Identical) Twin Pairs Discordant for Gender Identity.
Arch. Sex. Behav. 1, 321 (1971)

40. Green, R.: Transsexuality, Discussion: S. 175.
In: Sex, Hormones and Behaviour.
Ciba Foundation Symposium 62, Excerpta Medica,
Amsterdam, Oxford, New York (1979)
41. Greenough, W.T., Carter, C.S., Steerman, C., De
Voogd, T.J.: Sex differences in dendritic patterns in
hamster preoptic area.
Brain Res. 126, 63 (1977)
42. Gurney, M.E., Konishi, M.: Hormone-induced sexual
differentiation of brain and behavior in Zebra
Finches.
Science 208, 1380 (1980)
43. Gutheil, E.: Analyse eines Falles von Transvestismus.
In: Stekel, W.: Störungen des Trieb- und Affekt-
lebens.
Bd. 7. Der Fetischismus. Urban & Schwarzenberg, 523,
Berlin 1923
44. Hamerton, J.L., Dickson, J.M., Pollard, C.E.,
Grieves, S.A., Short, R.V.: Genetic intersexuality in
goats.
J. Reprod. Fertil 7 (Suppl), 25 (1969)
45. Hildemann, W.H., Cooper, E.L.: Transplantation
Genetics: Unexpected Histoincompatibility associated
with skin grafts from F₂ and F₃ hybrid donors to
F₁ hybrid recipients.
Transplantation 5, No. 4, 707 (1967)
46. Hoaken, P., Clarke, M., Breslin, M.: Psychopathology
in Klinefelter's syndrome.
Psychosom. Med. 26, 207 (1964)
47. Hoenig, J., Torr, J.B.D.: Karyotyping of trans-
sexualists.
Journ. Psychosom. Res. 8, 157 (1964)
48. Hoenig, J., Duggan, E.: Sexual and other
abnormalities in the family of a transsexual.
Psychiatria clin. 7, 334 (1974)

49. Imperato-Mc Ginley, J., Guerrero, L., Gautier, T., Peterson, R.E.: Steroid 5-alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism.
Science 186, 1213 (1974)
50. Imperato-Mc Ginley, J., Peterson, R.E., Gautier, T., Sturla, E.: Androgens and the Evolution of Male Gender Identity among Male Pseudohermaphrodites with 5-alpha-Reductase Deficiency.
N. Engl. J. Med. 300, 1233 (1979)
51. Ivanyi, P., Gregorova, S., Mickova, M.: Genetic differences in thymus, lymph node, testes, vesicular gland weights among inbred mouse strains. Association with the Major Histocompatibility (H-2) System.
Folia biol. (Praha) 18, 81 (1972)
52. Ivanyi, P., Hampl, R., Starka, L., Mickova, M.: Genetic association between H-2 gene and testosterone metabolism in mice.
Nature, New Biol. 238, 280 (1972)
53. Ivanyi, P., Forejt, J.: Genetic factors closely associated with the Major Histocompatibility System: Structural and/or regulatory genes.
In: J. Libansky and L. Donner (eds.): Present Problems in Haematology, pp. 143 - 152, Excerpta Medica, Avicenum, Amsterdam, Prague, 1974
54. Iwata, H., Nagai, Y., Stapleton, D.D., Smith, R.C., Ohno, S.: Identification of human H-Y antigen and its testis-organizing function.
Arthritis and Rheumatism 22, No. 11, 1211 (1979)
55. James, S., Orwin, A., Davies, D.W.: Sex chromosome abnormality in a patient with transsexualism.
Brit. Med. J. 3, 29 (1972)
56. Kallman, K.D.: Genetics of tissue transplantation in Teleostei.
Transplant. Proc. 2, 263 (1970)
57. Kendrick, K.M., Drewett, R.F.: Testosterone-sensitive neurones respond to oestradiol but not to dihydro-testosterone.
Nature 286, 67 (1980)

58. Klinefelter, H.G., Reifenstein, E.C., Albright, Jr.F.: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. J. Clin. Endocrinol 2, 615 (1942)
59. Klein, J., Hauptfel. M., Hauptfel. V.: Splitting of Antigen H-2.9 and mapping of its genetic determinants. Tissue Anti 6 (1), 46 (1975)
60. Kockott, G.A.: Psychologische, soziale und juristische Probleme bei der Transsexualität. Vortrag II. Fortbildungstage für praktische Sexualmedizin, Heidelberg, 25.5.77. In: Vogt, H.-J., Eicher, W.: Praktische Sexualmedizin II, Verlag Medical Tribune, Wiesbaden (1978)
61. Koo, G.C., Wachtel, S.S., Krupen-Brown, K., Mittl, L.R., Breg, W.R., Genel, M., Rosenthal, J.M., Borgaonkar, D.S., Miller, D.A., Tantravalu, R., Schreck, R.R., Erlanger, B.F., Miller, O.J.: Mapping the Locus of the H-Y Gene on the Human Y-chromosome. Science, 198, 940 (1977)
62. Koo, G.C., Wachtel, S.S., Saenger, P.S., New, M.J., Dosik, H., Amarose, A.P., Dorns, E., Ventruto, V.: H-Y antigen: Expression in human subjects with the testicular feminization syndrome. Science 196, 655 (1977)
63. Kralova, J., Démant, P.: Expression of the H-Y Antigen in Thymus Cells and Skin: Differential Genetic Control linked to K end of H-2. Immunogenetics 3, 583 (1976)
64. Kühn, H., Pohlandt, F., Thomä, H., Teller, W.: Die Entwicklung der psychischen Geschlechtsidentität durch psychosoziale Einflüsse. Dtsch. med. Wschr. 99, 2183 (1974)
65. Kupperman, H.S.: The endocrine status of the transsexual patient. Transact. New York Acad. Sci. 29, 434 (1967)
66. Lieberburg, J., Nottebohm, F.: High-affinity androgen binding proteins in syringeal tissues of songbirds. Gen. Comp. Endocr. 37, 286 (1979)

67. Litin, E.M., Griffin, M.E., Johnson, A.M.: Parental influence in unusual sexual behavior in children. *Psychoanal. Quart.* 25, 37 (1956)

68. Loewit, K., Humpeler, E., Mairbäurl, H., Vogel, S.: Somatische Parameter bei Transsexualität: Verhalten von Östrogen-Feedback und Sauerstoffbindungsaffinität bei der transsexuellen Frau. Vortrag anlässlich der 4. Fortbildungstage für praktische Sexualmedizin, Heidelberg, 12. - 17. Juni 1980

69. Luine, V., Nottebohm, F., Harding, C., Mc Ewen, B.S.: Androgen affects cholinergic enzymes in syringeal motor neurons and muscle. *Brain Res.* 192, 89 (1980)

70. Lyon, M.F.: Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.) *Nature* 190, 372 (1961)

71. Markland, L.: Transsexual surgery. *Obstet. Gynec. Ann.* 4, 309 (1975)

72. Martins, T., Valle, J.R.: Micturition Behaviour of Neonatally Testosterone Treated Female Dogs. *Experientia* 23, 921 (1967)

73. Mc Donald, P.G., Doughty, C.: Neonatal administration of different androgens in the female rat. Correlation between aromatization and the induction of sterilisation. *J. Endocr.* 64, 95 (1974)

74. Mc Ewen, B.S., Krey, L.C., Luine, V.N.: Steroid hormone action in the neuroendocrine system: when is the genome involved? In: *The Hypothalamus*, Reichlin, S., Baldessarini, R. J., Martin, J.B. (Eds.) pp. 255 - 268. Raven Press, New York (1978)

75. Mc Ewen, B.S., Luine, V.N.: Specificity, mechanisms and functional significance of steroid-receptor in interactions in the brain and pituitary. In: *Biologie Cellulaire des Processus Neuro-secretoires Hypothalamique*. Vincent, J.-D., Korden, C. (Eds.). *Colloques Internationaux du C.N.R.S. No. 280*, C.N.R.S. Paris (1978)

76. Mc Ewen, B.S., Davis, P.G., Parsons, B., Pfaff, D.W.:
The brain as a target for steroid hormone action.
In: Annual Review of Neurosciene, M. Cowan (Ed.),
Vol. 2, pp. 65 - 112 (1979)
77. Mc Ewen, B.S.: Steroid hormones and the brain:
Cellular mechanisms underlying neural and behavioral
plasticity.
Psychoneuroendocrinology 5, 1 (1980)
78. Mc Kee, E.A., Roback, H.B., Hollander, M.H.:
Transsexualism in two male triplets.
Amer. J. Psychiat. 133, 334 (1976)
79. Mc Laren, A.: Mammalian Chimaeras.
Development and Cell Biology 4.
Cambridge-London-New York-Melbourne: Cambridge Univ.
Press (1976).
80. Mickova, M., Ivanyi, P.: Influence of the H-2 system
on the sensitivity of vesicular glands to testo-
sterone hormone.
Folia Biol. (Praha) 21, 435 (1975)
81. Miller, H.J.: A case of transsexualism exhibiting in
intersexuality, having a possible XXY-sex determining
mechanism.
J. Amer. Soc. Psychosom. Dent. Med. 20, 58 (1973)
82. Miller, L.: The Eichwald-Silmser phenomenon in an
inbred strain of platyfish.
Transplant Bull. 30, 147 (1962)
83. Money, J., Hampson, J.G., Hampson, J.L.: Imprinting
and the establishment of gender role.
Arch. Neurol. Psychiat. 77, 333 (1957)
84. Money, J., Pollitt, E.: Cytogenetic and psychosexual
ambiguity: Klinefelter's syndrome and transvestism
compared.
Arch. Gen. Psychiat. 11, 589 (1964)
85. Money, J.: Human behavior cytogenetics: Review of
psychopathology in three syndromes - 47 XXY, 47 XYY
and 45 X.
II, 181 (1975)

86. Morrell, J.J., Crews, D., Ballin, A., Morgentaler, A., Pfaff, D.W.: ^3H Estradiol, ^3H -Testosterone and ^3H -Dihydrotestosterone Localization in the Brain of the Lizard *Anolis carolinensis*: An Autoradiographic Study.
J. Comp. Neur. 188, 201 (1979)
87. Müller, U., Aschomeit, J., Zenzes, M.T., Wolf, U.: Binding studies of H-Y antigen in rat testes: Indication for a gonad specific receptor.
Human Genetics 43, 151 (1978)
88. Müller, U., Zenzes, M.T., Wolf, U., Engel, W., Weniger, J.-P.: Appearance of H-W (H-Y) antigen in the gonads of oestradiol sex-reversed male chicken embryos.
Nature 280, 142 (1979)
89. Mullen, Y., Hildemann, W.H.: X- and Y-linked transplantation antigens in rats.
Transplantation 13, No. 5, 521 (1972)
90. Nagai, Y., Ohno, S.: Testis-determining H-Y antigen in XO males of the mole-vole (*Ellobius lutescens*).
Cell 10, 729 (1977)
91. Nagai, Y., Ciccarese, S., Ohno, S.: The identification of human H-Y antigen and testicular trans-formation induced by its interaction with the receptor site of bovine fetal ovarian cells.
Differentiation 13, 155 (1979)
92. Neumann, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Transsexualität.
In: Tendenzen zur Sexualforschung. Beiträge zur Sexualforschung, Bd. 49, 55. Enke, Stuttgart (1970)
93. Nottebohm, F.: Brain pathways for vocal learning in birds: a review of the first 10 years.
In: Progress in Psychobiological and Physiological Psychology, Vol. 9. Acad. Press, New York (1980)
94. Nunez, E.A., Benassayg, D., Savu, L., Vallette, G., Jayle, M.F.: Serum binding of some steroid hormones during development in different animal species, discussion of the biological significance of this binding.
Ann. Biol. Anim. 16, 491 (1976)

95. Ohno, S.: On So-called Sex-determining Factors and the Act of Sex Determination.
In: Sex Chromosomes and Sex-linked genes. Ohno, S., S. 149-171. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1967
96. Ohno, S.: Simplicity of mammalian regulatory systems inferred by single gene determination of sex phenotypes.
Nature 234, 134 (1971)
97. Ohno, S.: Gene duplication, mutation load, and mammalian genetic regulatory systems.
Journ. Med. Gen. 9, 254 (1972)
98. Ohno, S.: Major regulatory genes for mammalian sexual development.
Cell 4, 315 (1976)
99. Ohno, S., Christian, L.C., Wachtel, S.S., Koo, G.C.: Hormone-like role of H-Y antigen in bovine freemartin gonad.
Nature 261, 597 (1976)
100. Ohno, S.: The original function of MHC antigens as the general plasma membrane anchorage sites of organogenesis-directin proteins.
Immunol. Rev. 33, 59 (1977)
101. Ohno, S., Ciccarese, S., Nagai, Y., Wachtel, S.S.: H-Y antigen in testes of xx (BALB)/XY (C3H) chimaeric male mouse.
Arch. Androl. 1, 103 (1978)
102. Ohno, S., Nagai, Y., Ciccarese, S.: Testicular cells lysostripped of H-Y antigen organize ovarian follicle-like aggregates.
Cytogenet. Cell Genet. 20, 351 (1978)
103. Ohno, S., Nagai, Y., Ciccarese, S., Iwata, I.: Testis-organizing H-Y antigen and the primary sex determining mechanism of mammals.
Rec. Prog. Hormone Res. 35 (1979)
104. Overzier, C.: Transvestismus und Klinefelter-Syndrom.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 198, 198 (1958)

105. Parsons, T., Bales, R.F.: Family, socialisation and interaction process.
Free Press. Glencoe (1955)
106. Ploeger, A., Flamm, R.: Synopsis des Transvestismus und Transsexualismus.
Fortschrt. Neurol. Psychiat. 44, 493 (1976)
107. Raisman, G., Field, P.M.: Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen.
Brain Res. 54, 1 (1973)
108. Reddy, V.V.R., Naftolin, F., Ryan, K.J.: Conversion of adrostenedione to esterone by neural tissues of foetal and neonatal rats.
Endocrinology 94, 117 (1974)
109. Sabalis, R.F., Frances, A., Appenzeller, S.N., Maseley, W.B.: The three sisters: Transsexual male siblings.
Amer. J. Psychiat. 131, 907 (1974)
110. Salaman, D.F., Thomas, P.J., Westley, B.R.: Characteristic and properties of a high affinity oestradiol receptor in neonatal rat brain.
Ann. Biol. anim. 16, 479 (1976)
111. Selden, J.R., Wachtel, S.S., Koo, G.C., Haskins, M.E., Patterson, D.F.: Genetic basis of XX male syndrome and XX true hermaphroditism: evidence in the dog.
Science 201, 644 (1978)
112. Simpson, J.L.: Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: Current status of the phenotypic-karyotypic correlations.
Birth Defects 11, 23 (1975)
113. Södersten, P.: Lordosis behavior in male, female and androgenized female rats.
J. Endocr. 70, 409 (1976)
114. Starka, L., Sipova, J., Hynie, J.: Plasma testosterone in male transsexuals and homosexuals.
J. Sex. Res. 11, 134 (1975)

115. Stekel, W.: Fragmente der Analyse einer Transvestitin. In: Die Geschlechtskälte der Frau, hrsg. von Stekel, W.. Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1920
116. Stoller, R.J.: A Contribution to the Study of Gender Identity. Intern. Journ. of Psychoanalysis 45, 220 (1964)
117. Stoller, R.J.: Etiological factors in male transsexualism. Transact. New York Acad. Sci. 29, 431 (1967)
118. Stoller, R.J.: The transsexual boy: Mother's feminized phallus. Brit. Journ. Med. Psychol. 43, 117 (1970)
119. Stoller, R.J., Baker, H.J.: Two Male Transsexuals in one Family. Arch. Sexual. Behav. 2, 323 (1973)
120. Taylor, A.J.W., Mc Lachlan, D.G.: MMPJ profiles of six transvestites. Journ. Clin. Psychol. 19, 330 (1963)
121. Thomas, P.J., Knight, A.: Sexual Differentiation of the Brain. In: Current Studies of Hypothalamic Function, Vol. 1, pp. 192 - 203, Karger, Basel (1978)
122. Thompson, F.H.: H-Y Antigen Gene Loci. Science 201, 842 (1978)
123. Videla, E., Prigoshin, N.: Female transsexualist with abnormal karyotype. Lancet 2, 1081 (1976)
124. Vito, C.C., Wieland, S.J., Fox, T.O.: Androgen receptors exist throughout the 'critical period' of brain sexual differentiation. Nature 282, 308 (1979)
125. Vogt, J.H.: Five cases of transsexualism in females. Acta Psychiat. Scand. 44, 62 (1968)

126. Vojtiskova, M., Polackova, M.: An experimental model of epigenetic mechanism of autotolerance using H-Y antigen in mice.
Folia Biol. (Praha) 12, 137 (1966)
127. Vojtiskova, M., Polackova, M.: Association of the expression of male-specific antigen and androgenic activity.
Folia Biol. (Praha) 17, 273 (1971)
128. Wachtel, S.S., Gasser, D.L., Silvers, W.K.: Male-specific antigen: modification of potency by the H-2 locus in mice.
Science 181, 862 (1973)
129. Wachtel, S.S., Goldberg, E.H., Zuckerman, E., Boyse, E.A.: Continued expression of H-Y antigen on male lymphoid cells resident in female (chimaeric) mice.
Nature 244, 102 (1973)
130. Wachtel, S.S., Koo, G.C., Zuckerman, E.E., Hammerling, U., Scheid, M.P., Boyse, E.A.: Serological crossreactivity between H-Y (male) antigens of mouse and man.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash. 71, 1215 (1974)
131. Wachtel, S.S., Koo, G.C., Boyse, E.A.: Evolutionary conservation of H-Y ('male') antigen.
Nature 254, 270 (1975)
132. Wachtel, S.S., Koo, G.C., Breg, W.R., Elias, S., Boyse, E.A., Miller, O.J.: Expression of H-Y antigen in human males with two Y-chromosomes.
N. Engl. J. Med. 293, 1070 (1975)
133. Wachtel, S.S., Ohno, S., Koo, G.C., Boyse, E.A.: Possible role of H-Y antigen in primary sex determination.
Nature 257, 235 (1975)
134. Wachtel, S.S., Koo, G.C., Breg, W.R., Thaler, H.T., Dillard, G.M., Rosenthal, J.M., Dosik, H., Gerald, P.S., Saenger, P., New, M., Lieber, E., Miller, O.J.: Serological detection of a Y-linked gene in XX males and XX hermaphrodite.
New Engl. J. Med. 295, 750 (1976)

135. Wachtel, S.S., Koo, G.C., Ohno, S., Gropp, A., Dev, V.G., Tantravahi, R., Miller, D.A., Miller, O.J.: H-Y antigen and the origin of XY female wood lemmings (*Myopus schisticolor*). *Nature* 264, 638 (1976)
136. Wachtel, S.S.: H-Y Antigen: Genetics and Serology. *Immunol. Rev.* 33, 33 (1977)
137. Wachtel, S.S., Basur, P., Koo, G.C.: Recessive male-determining genes. *Cell* 15, 279 (1978)
138. Wachtel, S.S.: Primary Sex Determination. H-Y Antigen and the Development of the Mammalian Testis. *Arthritis and Rheumatism* 22, No. 11, 1200 (1979)
139. Wachtel, S.S.: The genetics of intersexuality: clinical and theoretical perspectives. *Obstetrics and Gynecology* 54, No. 6, 671 (1979)
140. Wachtel, S.S., Hall, J.L.: H-Y binding in the gonad: Inhibition by a supernatant of the fetal ovary. *Cell* 17, 327 (1979)
141. Wagner, B.: Ein Transsexueller mit XYY-Syndrom. *Nervenarzt* 45, 548 (1974)
142. Walter, K., Bräutigam, W.: Transvestismus bei Klinefelter-Syndrom. *Schw. Med. Wschr.* 88, 357 (1958)
143. Warembourg, M.: Radioautographic study of the rat brain, uterus and vagina after (3H)R-5020 injection. *Molec. Cell. Endocr.* 12, 67 (1978)
144. Welshons, W.J., Russell, L.B.: The Y-chromosome as the bearer of male-determining factors in the mouse. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 45, 560 (1959)
145. Westley, B.R., Salaman, D.F.: Role of oestrogen receptor in androgen induced sexual differentiation of the brain. *Nature* 262, 407 (1976)

146. Wieland, S.J., Fox, T.O., Savakis, C.: DNA-binding of androgen and oestrogen receptors from mouse brain: behavior of residual androgen receptor from Tfm mutant.
Brain Res. 140, 159 (1978)
147. Winters, S.J., Wachtel, S.S., White, B.J., Koo, G.C., Javadpour, N., Loriaux, D.L., Sherins, R.J.: H-Y antigen mosaicism in the gonad of a 46,XX true hermaphrodite.
N. Engl. J. Med. 300, 745 (1979)
148. Yamazaki, K., Boyse, E.A., Miké, V., Thaler, H.T., Mathieson, B.J., Abbott, J., Boyse, J., Zayas, Z.A., Thomas, L.: Control of mating preferences in mice by genes in the Major Histocompatibility Complex.
Journ. exp. med. 144, 1324 (1976)
149. Young, W.C., Goy, R.W., Phoenix, C.H.: Hormones and sexual behavior.
Science 143, 212 (1964)
150. Zenzes, M.T., Wolf, U., Günther, E., Engel, W.: Studies on the function of H-Y antigen: dissociation and reorganization experiments on rat gonadal tissue.
Cytogenet. Cell Genet. 20, 365 (1978)
151. Zinkernagel, R.M., Doherty, P.D.: Immunological surveillance against altered self components by sensitized T-lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis.
Nature 251, 547 (1974)

Lebenslauf

Am 1.10.1953 wurde ich, Elisabeth Maria Steindl in Markdorf (Kreis Überlingen) geboren. Ich bin die erste Tochter des damaligen Studienassessors Dr. Michael Steindl und seiner Ehefrau Elisabeth Karolina, geb. Stegmann.

- 1955 Übersiedlung nach Lindau
- 1959-64 Besuch der kath. Volksschule Lindau
- 1964-68 Besuch des humanistischen Zweiges des Bodensee-Gymnasiums Lindau
- 1968 Übersiedlung nach Rom
- 1968-73 Besuch der deutschen Schule Rom
- 1973 Abitur an der deutschen Schule Rom
- WS 1973 Ein-semesteriges Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilian-Universität in München
- SS 1974 Aufnahme des Medizinstudiums an der LMU-München
- SS 1976 Ärztliche Vorprüfung
- SS 1977 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
- WS 1979 Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung
- SS u. WS 1980 Praktisches Jahr
- 15.5.1981 Ärztliche Prüfung

